

Wachstumshormonuntersuchungen nach körperlicher
Belastung und Schlaf bei muskelgesunden
und muskelkranken Kindern

Theodora Grisar

1977



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555615_0104

Aus der Universitäts-Kinderklinik im Dr. von Haunerschen

Kinderspital München

Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

Wachstumshormonuntersuchungen nach körperlicher Belastung
und Schlaf bei muskelgesunden und muskelkranken Kindern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von
Theodora Grisar
aus
Santiago de Chile

München 1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Butenandt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1977



In Erinnerung an meinen Vater

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. KRANKENGUT	5
2.1. <u>Ergometrietest</u>	5
2.1.1. Minderwüchsige Kinder	5
2.1.2. Normale Kinder	6
2.1.3. Kinder mit progressiver Muskeldystrophie	6
2.2. <u>Treppentest</u>	7
2.2.1. Minderwüchsige Kinder	7
2.2.2. Kinder mit progressiver Muskeldystrophie	8
2.3. <u>Wachstumshormon-Bestimmung nach Schlaf</u>	8
2.3.1. "Normalkollektiv"	8
2.3.2. Kinder mit progressiver Muskeldystrophie	8
2.3.3. Kinder mit hypophysärem Minderwuchs	8
2.4. <u>Wachstumshormon-Bestimmung nach krankengymnastischen Übungen bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie</u>	9
3. METHODIK	10
3.1. <u>Ergometrietest</u>	10
3.2. <u>Treppentest</u>	11
3.3. <u>Wachstumshormon-Bestimmung nach Schlaf</u>	12
3.4. <u>Wachstumshormon-Bestimmung bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie nach krankengymnastischen Übungen</u>	12
3.5. <u>Insulintoleranztest</u>	12
3.6. <u>Arginintest</u>	12
3.7. <u>Physikalische Untersuchungen</u>	13
3.8. Radioimmunoassay für Wachstumshormon	13
4. ERGEBNISSE	15
4.1. <u>Wachstumshormonspiegel im Nüchternzustand</u>	15
4.2. <u>Ergometrietest</u>	15
4.2.1. Minderwüchsige Kinder	15
4.2.1.1. Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)	16
4.2.1.2. Familiärer Minderwuchs	20

4.2.1.3.	Small-for-date-Kinder	24
4.2.1.4.	Rheumatoide Arthritis	24
4.2.1.5.	Hypophysärer Minderwuchs	30
4.2.2.	Normale Kinder	31
4.2.3.	Zusammengefaßte Ergebnisse aller Kinder ohne Wachstumshormon-Mangel, die sich dem Ergometrietest unterzogen	35
4.2.4.	Kinder mit progressiver Muskeldystrophie	39
4.3.	<u>Treppentest</u>	39
4.3.1.	Minderwüchsige Kinder	39
4.3.1.1.	Minderwüchsige Kinder ohne Wachstumshormon- Mangel	39
4.3.1.1.1.	Zusätzliche Untersuchungen zum Ausschluß eines Wachstumshormon-Mangels	41
4.3.1.2.	Minderwüchsige Kinder mit Wachstumshormon- Mangel	42
4.3.2.	Kinder mit progressiver Muskeldystrophie	42
4.4.	<u>Wachstumshormonuntersuchungen nach Schlaf</u>	44
4.4.1.	"Normalkollektiv"	44
4.4.2.	Kinder mit progressiver Muskeldystrophie	45
4.4.3.	Kinder mit Wachstumshormon-Mangel	46
4.5.	<u>Krankengymnastische Übungen bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie</u>	47
5.	DISKUSSION	49
5.1.	<u>Nüchtern-Wachstumshormonspiegel</u>	49
5.2.	<u>Ergometrie als Screeningtest zum Ausschluß eines Wachstumshormon-Mangels</u>	49
5.3.	<u>Treppensteigen als Screeningtest zum Aus- schluß eines Wachstumshormon-Mangels</u>	56
5.4.	<u>Wachstumshormon-Bestimmungen nach Schlaf als Screeningtest zum Ausschluß eines Wachstums- hormon-Mangels</u>	57
5.5.	<u>Wachstumshormon-Haushalt und Wachstumshormon- Provokation bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie</u>	59
6.	ZUSAMMENFASSUNG	61
7.	LITERATURVERZEICHNIS	64
	LEBENS LAUF	79

1. EINLEITUNG

Wichtige diagnostische Hinweise zur Abgrenzung der verschiedenen Formen von Minderwuchs ergeben sich häufig schon auf Grund klinischer Gesichtspunkte. Nur bei einem kleinen Teil der Kinder mit Wachstumsstörungen, nämlich bei denen mit Wachstumshormonmangel, führt eine Therapie mit physiologischen Dosen von humanem Wachstumshormon (HGH) zu einer starken Erhöhung der Wachstumsrate, während sonstige minderwüchsige Kinder nicht auf gleichwertige Dosen reagieren (67, 73, 112, 117, 142, 144). Aus diesem Grunde und wegen der Knappheit des zur Verfügung stehenden HGH ist es von großer Wichtigkeit, die exakte Diagnose zu stellen. Seit der Einführung der radioimmunologischen Wachstumshormon (GH) - Bestimmung (46, 56, 64) kann ein GH-Mangel direkt nachgewiesen werden. Innerhalb von 24 Stunden ist der GH-Spiegel zwar größeren Fluktuationen unterworfen (9, 52, 63, 65, 89, 115, 147), jedoch sind die Zeitpunkte erhöhter Sekretion klinisch nicht erfaßbar. Da die basale Konzentration von GH im Serum sowohl bei Kindern wie bei Erwachsenen im unteren Meßbereich der Methode liegt, muß die GH-Sekretion provoziert werden. Die gebräuchlichsten Stimulationsteste zur quantitativen Untersuchung der hypophysären GH-Reserven sind der Insulintoleranztest (ITT) (20, 36, 48, 53, 69, 118, 120), und der Arginintest (39, 94, 95, 107).

Obwohl die insulininduzierte Hypoglykämie als stärkster Sekretionsreiz zur GH-Ausschüttung aus der Hypophyse gilt, muß selbst mit dieser Methode mit falsch negativen Ergebnissen gerechnet werden. Es sind sowohl Fälle von verminderter GH-Ausschüttung nach insulininduzierter Hypoglykämie bei normaler Reaktion auf den Arginintest (74) sowie verminderte Reaktion auf den Arginintest bei normalem ITT (154) bekannt. Daher wird von den meisten Autoren zur Diagnose "Hypophysärer Minderwuchs" mehr als ein Stimulationstest gefordert (38, 42, 144, 154). Von manchen Autoren wird allerdings die Verlässlichkeit einer Belastung mit Arginin für den Nachweis einer sekretorischen Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens für GH als fraglich betrachtet (6).

Als weitere Provokationsteste, welche klinische Bedeutung erlangt haben, gelten: die Glukagonbelastung (16, 38, 97, 98, 150, 152), die Propranololbelastung (132), die Propranolol-Glukagon-Belastung (99, 110), die orale Protein- (50, 138), Glukose- (66, 136) und Fruktosegabe (135), Gaben von L-Dopa (7, 59, 70, 81, 83, 104, 151, 153), Vasopressin (41), ACTH (44, 76, 155), Metopiron (78) und Apomorphin (80, 84). Kaum noch durchgeführt wird der Stickstoff-Retentionstest nach Prader (113). Die bisher aufgeführten Teste haben nicht nur den Nachteil eventueller Nebenwirkungen wie z. B. Hypoglykämien bei dem ITT oder den der unterschiedlichen Ansprechbarkeit je nach Alter und Geschlecht, wie es beim ITT oder Arginintest beobachtet wurde (37, 90, 92, 111, 133), sondern geben als pharmakologische Teste nicht unbedingt über die physiologische GH-Sekretion Auskunft. Zu den physiologischen Reizen zur Ausschüttung von GH gehören körperliche Belastung und Schlaf.

Auf einen möglichen Zusammenhang zwischen GH-Zunahme und Schlaf-tiefe wiesen erstmals Quabbe und Mitarbeiter hin (115). Dies konnte durch elektroencephalographische Ableitung während des Schlafes, welche eine objektive Beurteilung der Schlaf-tiefe ermöglicht, bestätigt werden (62, 109, 126, 140). Dabei zeigt sich, daß das GH erst nach Einsetzen des "slow wave" Schlafes, entsprechend der Stadien D und E nach Dement (23), ansteigt (2). Henrichs und Mitarbeiter untersuchten die Zusammenhänge zwischen GH-Ausschüttung und "slow wave" Schlaf erstmals bei Kindern und fanden einen GH-Anstieg nach Auftreten des Stadiums D, unabhängig davon, ob der Schlaf während der Beobachtungsperiode ungestört und tief war, ob er durch taktile oder akustische Reize gestört wurde oder ob die Schlaf-tiefe spontan starke Schwankungen aufwies (61). Verhinderung des "slow wave" Schlafes führt zum Ausbleiben der GH-Ausschüttung (125). Die gemessenen Konzentrationen an GH in den Schlafstadien D und E sind mit denjenigen Konzentrationen, die nach insulininduzierter Hypoglykämie oder Arginin-infusion erzielt werden, vergleichbar (26, 62, 109). Nächtliche GH-Sekretion korreliert nicht mit Plasma-, Glukose-, Insulin- oder Cortisol-Spiegeln (140).

Auch akute Änderungen von Plasmasubstraten (108, 129, 140, 146), leichte körperliche Arbeit (156) und adrenerge Blockade (82) scheinen keinen Einfluß auf die nächtliche GH-Ausschüttung auszuüben. Es wurden daher von Mace und Mitarbeiter sowie von anderen Autoren (49, 85, 86, 145), als Screeningtest zur GH-Bestimmung, Blutentnahmen zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen empfohlen. Mit einiger Wahrscheinlichkeit kann man zu diesem Zeitpunkt den "slow wave" Schlaf annehmen. Seit vielen Jahren ist es bekannt, daß körperliche Belastung die GH-Sekretion fördert (58, 120), obwohl der Mechanismus bis heute nicht bekannt ist. Diverse Autoren haben körperliche Anstrengung, entweder durch Treppensteigen, Rennen oder Belastung auf dem Fahrrad-Ergometer als Screeningtest zur GH-Bestimmung bei minderwüchsigen Kindern empfohlen (10, 12, 42, 75, 79, 130, 131, 132).

Da seit einiger Zeit von Beckmann bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie eine Therapie mit HGH angestrebt wird (4), scheint es angebracht, über den GH-Haushalt dieser Patienten weiteren Aufschluß zu erhalten. Rudman und Mitarbeiter konnten bei diesen Kindern über normale GH-Spiegel nach ITT und Arginininfusion berichten (121, 122). Es stellte sich uns die Frage, ob es bei diesen Patienten auch nach körperlicher Belastung und Schlaf zu einer GH-Ausschüttung kommt.

Ziel dieser Arbeit ist es, zu folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

1. - Ist der Ergometrietest als Screeningtest zur GH-Bestimmung bei minderwüchsigen Kindern für den niedergelassenen Allgemeinarzt durchführbar und ist er bei Vereinfachung der methodischen Bedingungen genügend aussagekräftig?
2. - Ist es, in Ermangelung eines Fahrrad-Ergometers, sinnvoll, die Kinder zehn Minuten lang Treppen steigen zu lassen bzw. reicht diese Belastung aus, um die GH-Sekretion der Hypophyse anzuregen?

3. - Können diese Tests bei muskelkranken Kindern, welche keine vergleichbare Muskelleistung erbringen können, durchgeführt werden bzw. ist die geringe Muskelbetätigung ausreichend, um eine GH-Sekretion auszulösen?
4. - Ist es zur GH-Ausschüttung notwendig, effektive Muskelarbeit zu leisten, oder ist es die Leistungs-Stress-Situation, in die die Kinder versetzt werden, welche die GH-Sekretion anregt?
5. - Haben muskelkranke Kinder, insbesondere Kinder mit progressiver Muskeldystrophie, den gleichen GH-Haushalt wie gesunde Kinder? Hierzu werden GH-Spiegel während des Schlafes bei muskelkranken und muskelgesunden Kindern verglichen.
6. - Ist die Blutentnahme zur GH-Bestimmung 45 bis 120 Minuten nach dem Einschlafen als Screeningtest zum Ausschluß eines GH-Mangels brauchbar?

2. KRANKENGUT

Bei 675 Kindern wurden GH-Bestimmungen durchgeführt, die im folgenden jeweils nach dem auserwählten Test aufgeführt sind.

2.1. Ergometrietest

2.1.1. Minderwüchsige Kinder

GH-Untersuchungen wurden bei 111 Kindern mit Minderwuchs vor und nach körperlicher Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer durchgeführt. Die Kinder wurden in verschiedenen Gruppen zusammengefaßt, die nach folgenden Kriterien aufgestellt wurden:

a) Familiärer Minderwuchs (n = 25):

1. Minderwuchs mit Größen unterhalb der 25. Perzentile
2. Eindeutiger Minderwuchs in der Familie (Personen unter der 25. Perzentile)
3. Knochenalter dem chronologischen Alter entsprechend
4. Geschlechtsentwicklung dem Alter entsprechend
5. Normale Wachstumsrate (+)

b) Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (n = 31):

1. Minderwuchs mit Größen unterhalb der 25. Perzentile
2. Spätpubertät bei einem oder beiden Eltern
3. Verzögertes Knochenalter um zwei oder mehr Jahre
4. Entwicklungsstand parallel zum Knochenalter retardiert. Für das chronologische Alter verspäteter Pubertätseintritt
5. Wachstumsrate im allgemeinen im unteren Normalbereich

c) Small-for-date-Kinder (n = 8):

1. Minderwuchs mit Größen unterhalb der 3. Perzentile
2. Geburtsgewicht und/oder Geburtslänge niedriger, als es der Schwangerschaftsdauer entsprechen würde (unterhalb der 3. Perzentile)
3. Knochenalter dem chronologischen Alter entsprechend
4. Geschlechtsentwicklung dem Alter entsprechend
5. Wachstumsrate im allgemeinen im unteren Normalbereich

(+) Wegen der bekannten jahreszeitlichen Schwankungen der Wachstumsrate (88) wurde diese bei allen Kindern nur nach Größenmessungen über mindestens ein Jahr bestimmt.

d) Hypophysärer Minderwuchs (n = 6):

1. Minderwuchs mit Größen unterhalb der 3. Perzentile
2. GH-Anstieg unter 2 ng/ml bzw. unter 5 ng/ml (partieller GH-Mangel) nach mindestens zwei Provokationstesten (ITT, Arginininfusion)
3. Verzögertes Knochenalter um mehr als zwei Jahre
4. Erniedrigte Wachstumsrate

e) Rheumatoide Arthritis (n = 12):

Bei diesen Kindern liegt der Beginn der Erkrankung mindestens drei Jahre zurück. Es besteht ein Minderwuchs mit Größen meistens unter der 3. Perzentile. Die Wachstumsrate ist stark vermindert. Kriterien zur Diagnose: Gelenkschmerzen und -schwellungen, BSG-Erhöhung, Leukozytose, positives C-reaktives Protein, entzündliches Bild in der Serumelektrophorese, u. U. Symptome des Morbus Still.

In die Gruppen a) - d) wurden nur Kinder aufgenommen, die mindestens vier der fünf aufgeführten Punkte erfüllten. Auf diese Weise wurden 29 Kinder der Beurteilung ausgeschlossen.

2.1.2. Normale Kinder (Größe zwischen 25. und 75. Perzentile)

GH-Untersuchungen wurden bei 22 gesunden, normalwachsenden Kontrollkindern vor und nach körperlicher Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer durchgeführt. Bei diesen Kindern handelt es sich in der Mehrzahl um gesunde Geschwister obengenannter minderwüchsiger Patienten oder um Kinder von Mitarbeitern der Universitäts-Kinderklinik München. Die Kinder waren ausnahmslos mit der Durchführung des Testes einverstanden, und die Erlaubnis der Eltern zur Blutentnahme lag vor.

2.1.3. Kinder mit progressiver Muskeldystrophie

GH-Untersuchungen wurden bei fünf Kindern mit progressiver Muskeldystrophie vor und nach körperlicher Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer durchgeführt. Die Sicherung der Diagnose erfolgte mittels Elektromyogramm (EMG) und Muskelbiopsie. Da die meisten untersuchten Kinder mit Muskeldystrophie nicht mehr im Stande waren, Arbeit auf einem Fahrrad-Ergometer zu leisten, konnten nur fünf für diesen Test ausgesucht werden.

2.2. Treppentest

2.2.1. Minderwüchsige Kinder

GH-Untersuchungen vor und nach Treppensteigen wurden bei 461 Kindern im Alter von 4 bis 16 Jahren durchgeführt, die wegen Minderwuchses (Größe unterhalb der 25. Perzentile) unterschiedlicher Ätiologie die ambulante Sprechstunde besuchten. Die Kinder wurden in zwei Gruppen aufgeteilt.

a) Gruppe I = nicht hypophysär bedingter Minderwuchs

In diese Gruppe wurden nur Kinder aufgenommen, bei denen mindestens eine der folgenden Untersuchungen angeschlossen werden konnte und durch welche somit ein GH-Mangel ausgeschlossen wurde:

- GH-Anstieg nach dem ITT über 5 ng/ml
- GH-Anstieg nach Arginininfusion über 5 ng/ml
- GH-Bestimmung im Schlaf mit Werten von 5 ng/ml und darüber
- GH-Bestimmung nach Ergometrie mit Werten von 5 ng/ml und darüber
- Wiederholung des Treppentestes mit GH-Anstieg auf 5 ng/ml und darüber
- Normale Wachstumsrate

In diese Gruppe konnten 348 Kinder (229 Buben und 119 Mädchen) eingeordnet werden.

b) Gruppe II = hypophysär bedingter Minderwuchs

In diese Gruppe wurden Kinder aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Minderwuchs mit Werten unterhalb der 3. Perzentile
- GH-Anstieg unter 2 ng/ml bzw. unter 5 ng/ml (partieller GH-Mangel) nach mindestens zwei Provokationstesten (ITT und Arginininfusion)
- Verzögertes Knochenalter um mehr als zwei Jahre
- Erniedrigte Wachstumsrate

In diese Gruppe konnten 17 Kinder eingeordnet werden. Bei der Auswertung mußten 96 Kinder unberücksichtigt bleiben, da diese nicht zur Nachuntersuchung kamen oder beim Hausarzt betreut wurden, so daß es nicht möglich ist, weitere Aussagen über sie zu machen.

2.2.2. Kinder mit progressiver Muskeldystrophie

GH-Untersuchungen vor und nach Treppensteigen wurden bei 13 Kindern mit progressiver Muskeldystrophie (Sicherung der Diagnose durch EMG und Muskelbiopsie) durchgeführt. Hierzu wurden alle diejenigen Kinder mit progressiver Muskeldystrophie herangezogen, die, wenn auch langsam, noch fähig waren, Treppen zu steigen.

2.3. GH-Bestimmung nach Schlaf

2.3.1. "Normalkollektiv"

Als Normalkollektiv wurden Kinder ausgewählt, die sicher nicht an einer muskulären Erkrankung litten und ein Wachstumshormonmangel auch sicher auszuschließen war. Bei den meisten von den 27 untersuchten Kindern handelt es sich um Patienten, die sich in stationärer Behandlung in der Universitäts-Kinderklinik befanden, und bei denen Blutentnahmen im Laufe der Diagnostik sowieso angezeigt waren.

2.3.2. Kinder mit progressiver Muskeldystrophie

Bei 23 Kindern mit progressiver Muskeldystrophie (Sicherung der Diagnose durch EMG und Muskelbiopsie) wurde nach dem Einschlafen Blut zur Bestimmung von GH abgenommen.

16 Kinder wurden nachts in der Landesschule für Körperbehinderte München aufgesucht, fünf befanden sich in stationärer Behandlung in der Universitäts-Kinderklinik München und zwei wurden nachts zu Hause aufgesucht.

2.3.3. Kinder mit hypophysärem Minderwuchs

Acht Kinder, die sich zur Klärung der Ursache eines Minderwuchses in stationärer Behandlung befanden, und bei denen die Diagnose hypophysärer Minderwuchs gestellt wurde, bekamen im Rahmen der Diagnostik ebenfalls nach dem Einschlafen Blut zur GH-Bestimmung abgenommen.

2.4. GH-Bestimmung nach krankengymnastischen Übungen bei
Kindern mit progressiver Muskeldystrophie

Hierzu wurden fünf Kinder mit progressiver Muskeldystrophie aus dem Heim für Schwere Körperbehinderte Pfennigparade EV München herangezogen. Sämtliche Kinder waren wegen der fortgeschrittenen Erkrankung an den Rollstuhl gebunden.

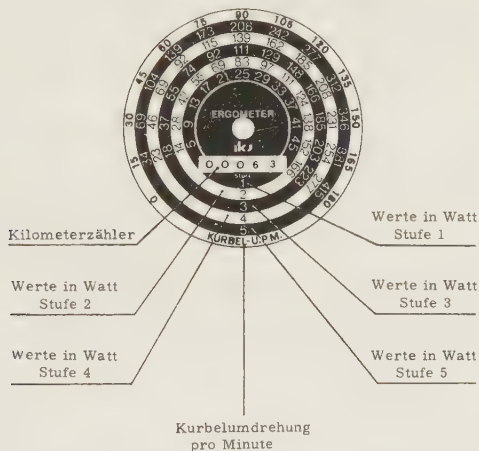
3. METHODIK

3.1. Ergometrietest

Die Kinder wurden nüchtern einbestellt. Als erstes wurden Gewicht und Körpergröße bestimmt. Anschließend erfolgte die erste Blutabnahme zur GH-Bestimmung mittels Punktion einer Armvene mit einer Kanüle Nr. 1. Das Blut wurde in einem heparinisierten Eppendorfhütchen aufgefangen. Vor Testbeginn wurde die Pulsfrequenz gemessen. Dann wurde das Kind angehalten, zehn Minuten lang eine Leistung von zwei Watt pro kg Körpergewicht auf dem Fahrrad-Ergometer zu erbringen. Bei Äußerung über körperliche Erschöpfung wurde der Test nach der 7. Minute abgebrochen. Bei dem Fahrrad-Ergometer handelt es sich um den "Luxusheimtrainer 20, Modell 603". Das Gerät wurde ausgesucht, weil es erstens geeicht werden kann und zweitens aus Kostengründen sicher in einer Praxis gehandhabt werden kann. Wie die Abbildung 1 zeigt, ist es möglich, den Widerstand der Pedale auf fünf verschiedene Stufen einzustellen. Ein roter Pfeil markiert bei gegebener Leistung die Watt-Zahl. Um es dem Kind zu erleichtern, wurde ein Leukoplaststreifen mit einem schwarzen Pfeil in Höhe der zu leistenden Watt-Zahl (2 Watt/kg Körpergewicht) geklebt. So mußte das Kind beim Treten nur darauf achten, daß roter und schwarzer Pfeil übereinstimmten. Nicht immer konnten die Kinder auf dem Sattel sitzend, auch wenn dieser maximal heruntergeschraubt war, die Pedale erreichen, so daß sie die Tretbarkeit im Stehen vollbringen mußten. Unmittelbar nach zehnminütiger Arbeit erfolgte nochmalige Pulsfrequenzmessung und fünf Minuten später die zweite Blutabnahme wie vorher beschrieben. Bei manchen Kindern konnten zehn oder sogar fünfzehn Minuten nach Belastung weitere Blutproben entnommen werden. Anschließend wurde das Plasma abzentrifugiert und bei -20°C eingefroren. Die Eichung der 5-Stufenschaltung des Ergometers wurde in kurzen Zeitabständen mittels eines Drehmomentschlüssels und Justierung des Bremsdruckes vorgenommen.

Abbildung 1

ERKLÄRUNG ZUM ERGOMETER



3.2. Treppentest

Die Kinder wurden ebenfalls nüchtern einbestellt. Vor Belastung wurde heparinisiertes Blut zur GH-Bestimmung wie auf oben beschriebene Weise abgenommen. Anschließend mußte das Kind zehn Minuten lang die Stufen eines Stockwerkes so schnell wie möglich herauf und hinunter laufen. Fünf Minuten nach dieser Belastung wurde erneut Blut zur GH-Bestimmung abgenommen, beide Blutproben dann zentrifugiert und das Plasma eingefroren.

3.3. GH-Bestimmung nach Schlaf

Alle Blutabnahmen erfolgten nachts. Die Kinder, die zur Untersuchung ausgewählt worden waren, wurden nach dem Schlafengehen beobachtet. 45 bis 120 Minuten nach dem Einschlafen wurden die Kinder geweckt und sofort venöses Blut zur Bestimmung von GH entnommen. Der größte Teil der Kinder befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in der Landesschule für Körperbehinderte oder in stationärer Behandlung. Einige mußten zu Hause aufgesucht werden. Das Plasma wurde am nächsten Tag abzentrifugiert und eingefroren.

3.4. GH-Bestimmung bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie nach krankengymnastischen Übungen

Im Nüchternzustand wurde heparinisiertes Blut zur GH-Bestimmung aus einer Armvene abgenommen. Anschließend wurden die Patienten mit Hilfe von einer Krankengymnastin körperlich belastet. Danach wurde erneut eine Blutprobe entnommen und zwei Stunden später zentrifugiert und das Plasma eingefroren.

3.5. Insulintoleranztest

Die Kinder fanden sich morgens nüchtern in der Klinik ein. Über eine Butterfly-Kanüle wurden 0,1 E Altinsulin pro kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Blutproben für die Blutzucker- und GH-Bestimmung wurden 20 Minuten vor sowie unmittelbar vor der Insulininjektion und alle 20 Minuten während der folgenden zwei Stunden entnommen. Nach Beendigung des Testes wurde das Plasma abzentrifugiert und eingefroren.

3.6. Arginintest

Diese Kinder waren ebenfalls nüchtern. 0,5 g Arginin-Hydrochlorid pro kg KG wurde als 5 %ige Lösung über 30 Minuten infundiert. Blut wurde vor der Infusion sowie anschließend alle 20 Minuten über zwei Stunden abgenommen und auf GH untersucht.

3.7. Physikalische Untersuchungen

Körpergröße, -gewicht und Wachstumsrate wurden mit den Angaben von Tanner und Mitarbeiter (143, 144) verglichen. Das Knochenkernalter wurde anhand von Röntgenaufnahmen der Hand nach Fendel (31) sowie nach Greulich und Pyle (54) bestimmt.

3.8. Radioimmunoassay für GH

Das GH wurde radioimmunologisch mit der Doppelantigenmethode bestimmt. Es wurden folgende Reagenzien verwendet, die die Firma Sorin/Italien in den Handel bringt:

J 125 markiertes HGH

HGH-Standard, auf $\pm 10\%$ genau eingewogen

HGH Antiserum vom Meerschweinchen

Precipitating-Antiserum vom Kaninchen

Humanes Serum Albumin

Borat-Puffer 0,13 M; pH = 8,4; versetzt mit bovinem Serum Albumin. Für die Eichkurve wurden Konzentrationen von 8, 4, 2, 1, 0,5 und 0,25 ng/ml Standard HGH hergestellt. Jede Plasma- probe wurde doppelt angesetzt, wobei jeweils 0,1 ml Plasma bzw. Plasmaverdünnung einpipettiert wurde.

Folgende Schritte wurden durchgeführt:

Inkubation von 0,1 ml Plasma + 0,1 ml humanem Serum Albumin mit 0,1 ml HGH-Antiserum bei 37°C über 24 Stunden;

Inkubation mit J¹²⁵-HGH bei 37°C über 18 Stunden;

Inkubation mit Precipitating-Antiserum bei 4°C über 18 - 24 Stunden.

Die Trennung von freiem und gebundenem HGH erfolgte durch Filtration, die mit einer Wasserstrahlpumpe vorgenommen wurde. Dabei wurde zweimal mit Haemaccel^R nachgewaschen, so daß sich nur noch das Präcipitat auf dem Filter befand. Die auf dem Filterblättchen verbliebene Aktivität wurde im γ Counter (Fa. Friesecke-Hoepfner) gemessen.

Der Variationskoeffizient in der Serie, getestet an einem Mischserum mit einem mittleren Gehalt an GH von 16,6 ng/ml betrug 5,2; der Variationskoeffizient bei Bestimmungen des GH-Gehaltes im selben Mischplasma von Tag zu Tag 9,2 %.

Die GH-Bestimmungen wurden im endokrinologischen Labor der Universitäts-Kinderklinik München durchgeführt.

4. ERGEBNISSE

4.1. Wachstumshormonspiegel im Nüchternzustand

Bei den Kindern, die keine Hypophyseninsuffizienz aufwiesen, lag der Nüchtern-GH-Spiegel bei Werten zwischen 0 ng/ml (+) und 28,6 ng/ml. Im einzelnen betrug der Nüchtern-GH-Spiegel bei den 348 minderwüchsigen Kindern, die sich dem Treppentest unterzogen, im Mittel 3,1 ng/ml (niedrigster Wert 0 ng/ml; höchster Wert 28,6 ng/ml) und bei den 98 Kindern, die sich dem Ergometertest unterzogen, im Mittel 2,9 ng/ml (niedrigster Wert 0 ng/ml; höchster Wert 23,2 ng/ml).

Bei den 23 Patienten mit progressiver Muskeldystrophie lag der GH-Mittelwert nüchtern bei 1,5 ng/ml (niedrigster Wert 0 ng/ml; höchster Wert 7,8 ng/ml).

Bei den Patienten mit GH-Mangel (totaler oder partieller GH-Mangel) betrug der GH-Spiegel im Nüchternzustand im Mittel 0,5 ng/ml (niedrigster Wert 0 ng/ml; höchster Wert 2,5 ng/ml).

Beim Vergleich der Nüchtern-Werte (Wilcoxon-Rang-Test) zwischen minderwüchsigen Kindern ohne GH-Mangel und Kindern mit GH-Mangel ließ sich mit $p = 0,1$ ein signifikanter Unterschied erreichen; beim Vergleich der Nüchtern-Werte zwischen Kindern mit progressiver Muskeldystrophie und normalen Kindern wurde eine Signifikanz mit $p = 0,1$ nicht erreicht. Ebenso bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den GH-Konzentrationen normaler Kinder und Minderwüchsigen ohne GH-Mangel. Siehe auch Tabelle 7.

4.2. Ergometrietest

4.2.1. Minderwüchsige Kinder

Im folgenden werden die Ergebnisse der GH-Bestimmungen bei minderwüchsigen Kindern, die sich dem Ergometertest unterzogen, aufgeführt.

(+) 0 ng/ml = nicht meßbar

4.2.1.1. Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung (KEV)

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen vor und nach Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer bei den 31 Kindern mit KEV sind auf Tabelle 1 wiedergegeben. Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 2. Bei 22 Kindern war ein Anstieg des GH nach Belastung auf ≥ 5 ng/ml (Bereich 5,25 ng/ml bis 33,3 ng/ml) zu verzeichnen. Bei sieben Kindern wurden nach der körperlichen Betätigung GH-Spiegel zwischen 2 und 5 ng/ml gemessen. Das Kind Nr. 11 hatte bereits einen Nüchtern-GH-Spiegel von 9,3 ng/ml, so daß 23 von 31 Kindern ein Maximum über 5 ng/ml erreichten. Bei zwei Kindern lag der GH-Spiegel unter 2 ng/ml. Der GH-Mittelwert aller Kinder mit konstitutioneller Entwicklungsverzögerung nach Belastung betrug 10,3 ng/ml.

Von den 23 Buben stieg bei 16 das GH nach Belastung auf Werte über 5 ng/ml an. Bei sechs Buben lagen zum selben Zeitpunkt Werte zwischen 2 und 5 ng/ml vor. Bei einem Buben betrug der GH-Gehalt 0,8 ng/ml. Die mittlere Konzentration an GH nach Belastung lag bei den Buben bei 11,4 ng/ml. Von den acht Mädchen stieg bei sechs das GH auf Werte über 5 ng/ml an. Ein Mädchen erlangte eine Konzentration von 4,8 ng/ml, eines nur eine Konzentration von 0,4 ng/ml. Die mittlere Konzentration an GH nach Belastung lag bei den Mädchen bei 7,4 ng/ml.

19 Kinder erreichten eine Belastungszeit von sieben Minuten. Die mittlere Konzentration an GH nach fünf Minuten Pause betrug 10,9 ng/ml. Bei den restlichen zwölf Kindern betrug sie nach einer Belastungszeit von zehn Minuten und ebenfalls fünf Minuten Pause 9,0 ng/ml.

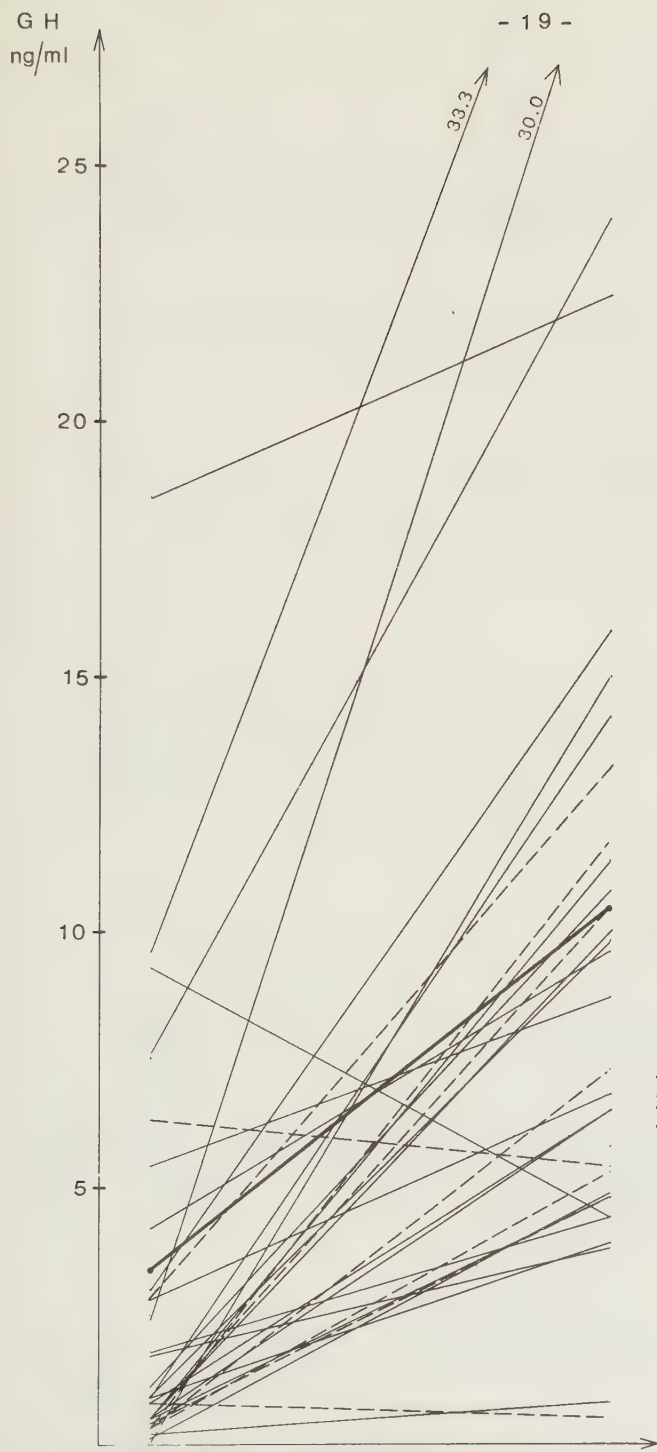
19 Kinder befanden sich vor Beginn der Pubertät. Bei diesen betrug der mittlere GH-Gehalt im Serum nach Belastung 11,5 ng/ml. Bei den zwölf pubertären Kindern stieg das GH im Mittel auf 8,8 ng/ml an.

TABELLE 1: Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung. Ergometrietest. GH-Bestimmungen vor und fünf Minuten nach Ergometrie

Pat. Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	Reife präpub.=pp pubert.=p	Körper- gewicht Perzen- tile	Pulsfrequenz vor nach Δ	Leistung Watt/kg KG	Belastungs- zeit Min.	GH ng/ml vor nach
1	R.F.	m	16;1	p	< 3.	60 130 70	2	7	18,15 22,5
2	W.C.	w	8;2	pp	< 3.	64 148 84	2	7	2,8 13,2
3	H.E.	m	12;3	pp	< 3.	72 160 88	2	7	2,4 30,0
4	S.E.	m	10;3	pp	< 25.	70 160 90	2	7	0,9 9,75
5	Sch.M.	m	14;8	p	< 3.	80 148 68	2	7	2,75 6,75
6	G.A.	m	15;2	p	= 3.	108 152 44	2	7	5,4 8,7
7	D.W.	m	13;3	pp	< 10.	72 180 108	2	7	0,45 6,45
8	L.M.	w	14;1	pp	< 3.	76	2	7	0,75 0,45
9	K.S.	w	13;6	p	< 3.	74 168 94	2	6	0,45 10,5
10	S.Ch.	m	12;0	pp	< 10.		2	7	9,6 33,3
11	F.J.	m	12;9	p	< 25.	96 156 60	2	7	9,3 4,35
12	H.J.	m	13;11	pp	< 3.	100 120 20	2	7	0,75 6,45
13	S.R.	m	13;2	p	= 3.	152	2	6	0,45 11,4
14	F.J.	m	13;11	pp	< 3.	148	2	7	0,9 3,9
15	F.G.	m	14;4	p	< 10.	76 148 72	2	7	1,8 4,35
16	F.H.	m	10;3	pp	= 3.	80 152 72	2	7	1,65 3,75
17	L.F.	m	8;4	pp	= 3.	102 140 38	2	7	0,9 14,2
18	R.S.	w	12;9	pp	< 3.	88 168 80	2	7	0,3 11,8
19	R.S.	w	12;10	pp	= 3.	80 168 88	2	7	0,4 4,8
20	B.H.	m	7;3	pp	= 3.	76 164 88	2	10	3,0 15,9
21	S.H.	m	14;6	p	= 3.	80 168 88	2	10	0,5 4,8

Fortsetzung TABELLE 1:

Pat. Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	Reife präpub.=pp pubert.=p	Körpergewicht- Perzentile	Pulsfrequenz vor nach Δ	Leistung Watt/kg KG	Belastungszeit Min.	GH ng/ml vor nach
22	W.G.	m	14;9	p	= 3.	80 168 88	2	10	0,2 0,8
23	W.G.	m	15;3	p	= 3.	92 144 52	2	10	0,5 10,0
24	S.J.	m	10;6	pp	< 25.	112 168 56	2	10	4,2 9,6
25	K.M.	m	10;9	pp	= 10.	80 160 80	2	10	7,5 24,0
26	N.V.	w	11;6	pp	< 10.	92 172 80	2	10	6,3 5,4
27	A.M.	m	11;10	pp	< 25.	72 178 106	4	10	0 15,0
28	E.P.	m	15;9	p	< 3.	96 168 72	2	10	1,1 10,8
29	Sch.I.	w	15;8	p	< 25.	88	2	10	0,3 5,25
30	P.M.	w	12;7	pp	< 25.	88 160 72	2	10	0,25 7,3
31	E.M.	m	10;9	pp	< 25.	84	2	10	0,05 4,9
Mittelwert									2,8 10,3
Bereich									0-18,5 0,45-33,3



Die Pulsfrequenz vor und nach Belastung sowie der absolute Pulsfrequenzanstieg sind aus Tabelle 1 zu entnehmen. Es läßt sich keine Korrelation zwischen dem Ausmaß des Pulsfrequenzanstieges und dem des GH-Anstieges erkennen.

Beim Vergleich der GH-Werte vor und nach Belastung mit dem Wilcoxon-Test für Paardifferenzen waren die Unterschiede hochsignifikant ($p = 0,0005$).

4.2.1.2. Familiärer Minderwuchs

Die Ergebnisse der GH-Bestimmung vor und nach Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer bei den 25 Kindern mit familiärem Minderwuchs sind auf Tabelle 2 wiedergegeben. Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 3.

Bei 17 Kindern war nach Belastung ein Anstieg des GH auf ≈ 5 ng/ml (Bereich 5,0 ng/ml bis 31,5 ng/ml) zu verzeichnen. Bei vier Kindern wurden nach der körperlichen Betätigung GH-Spiegel zwischen 2 und 5 ng/ml gemessen. Bei vier Kindern lag der Wert nach Belastung unter 2 ng/ml. Allerdings hatte Kind Nr. 9 vor Belastung bereits einen Spiegel von 6,0 ng/ml, so daß 18 von 25 Kindern ein Maximum ≈ 5 ng/ml erreichten.

Der GH-Mittelwert aller Kinder mit familiärem Minderwuchs nach Belastung betrug 10,52 ng/ml. Von den 14 Buben stieg bei elf das GH nach Belastung auf Werte ≈ 5 ng/ml an. Bei den restlichen drei schwankte die GH-Konzentration zwischen 2,25 ng/ml und 3,9 ng/ml. Im Mittel betrug der GH-Spiegel nach Belastung bei den Buben 11,0 ng/ml. Von den 11 Mädchen stieg bei sechs das GH auf Werte ≈ 5 ng/ml an. Bei einem betrug die GH-Konzentration 3,9 ng/ml und bei den restlichen vier lagen die GH-Spiegel unter 2 ng/ml. Im Mittel betrug die GH-Konzentration nach Belastung bei den Mädchen 9,9 ng/ml.

TABELLE 2: Familiärer Minderwuchs. Ergometrietest. GH-Bestimmungen vor und fünf Minuten nach Ergometrie (n = 25)

Pat. Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	Reife präpub.=pp pubert.=p	Körpergewicht Perzentile	Pulsfrequenz vor nach Δ	Leistung Watt/kg	Belastungszeit Min.	GH vor	GH ng/ml nach	Bemerkungen
1	H.M.	w	11;10	p	< 3.	80 168 88	2	7	1,2	3,9	adipös
2	S.A.	m	11;6	p	< 10.	144	2	7	10,2	31,5	
3	G.C.	w	8;10	pp	< 3.	92 164 72	1	7	10,35	20,55	
4	G.Ch.	w	5;0	pp	< 10.	104 120 16	1	5	10,8	25,65	
5	Z.E.	m	14;4	p	= 3.	112 152 40	2	7	7,5	11,3	
6	B.G.	w	9;5	pp	< 3.	156	1	7	1,05	1,35	
7	B.G.	w	10;5	pp	< 3.	80 180 100	0,75 - 1	10	0,15	9,6	
8	P.S.	m	4;8	pp	= 10.	96 156 60	1	6	1,5	2,25	
9	E.G.	w	16;0	p	< 3.	84 140 56	2	8	6,0	1,5	adipös
10	W.S.	m	10;11	pp	< 10.	76 112 36	2	7	1,8	9,0	
11	K.S.	w	5;8	pp	< 25.	124	2	7	0	0,6	
12	H.G.	m	11;5	pp	= 3.	100 176 76	2	10	0,2	3,9	
13	H.R.	m	13;11	p	= 3.	92 168 76	2	10	0,6	5,1	adipös
14	H.R.	m	14;0	p	= 3.	80 156 76	2	10	0	2,7	adipös
15	Sch.M.	m	12;10	p	< 25.	80 160 80	2	10	5,4	22,8	
16	B.E.	w	12;1	p	< 25.	80 140 60	2	10	2,4	24,0	
17	W.R.	m	9;8	pp	< 3.	88 160 72	2	10	1,5	5,0	adipös
18	N.A.	m	11;4	pp	< 10.		2	10	8,1	15,0	
19	M.M.	m	14;0	p	= 3.	100 160 60	2	10	1,2	14,1	
20	M.M.	w	11;11	p	= 3.	68 168 100	2	10	0,5	1,5	
21	K.M.	w	9;1	pp	< 10.	80 168 88	2	10	4,0	5,5	adipös

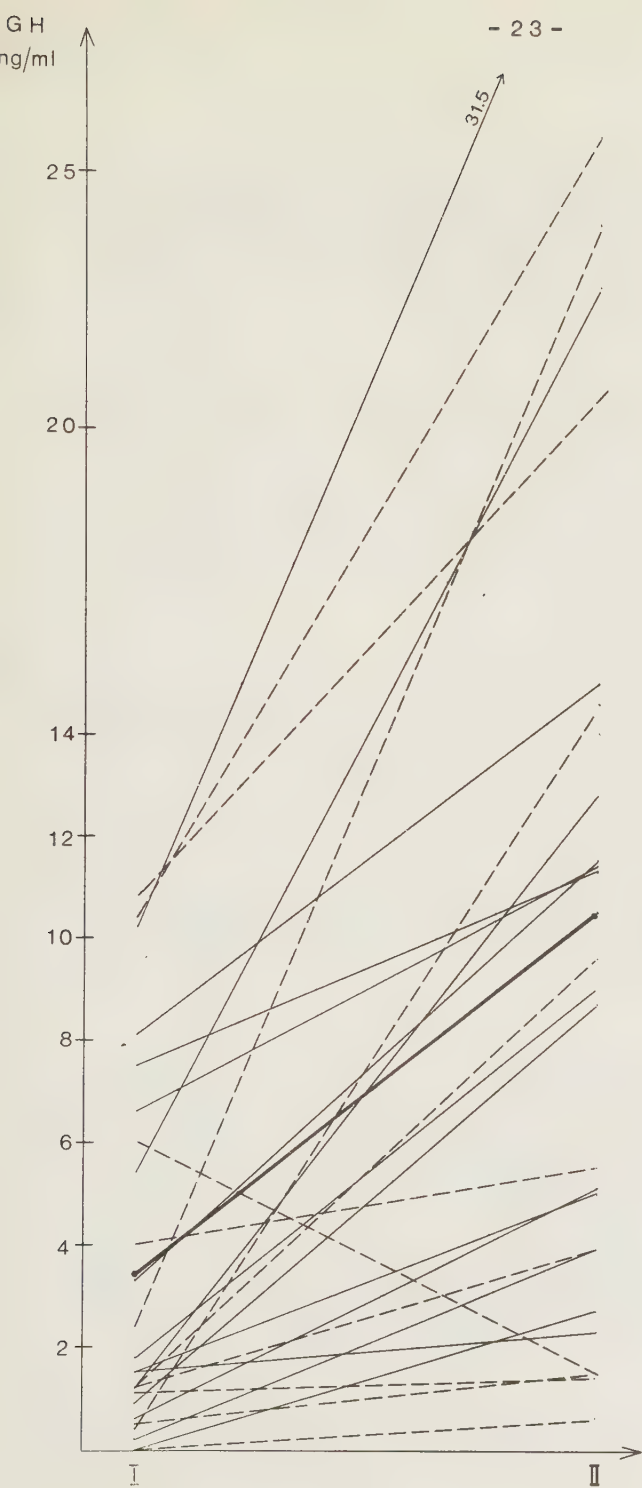


Abb. 3

GH bei
Familiärem Minderwuchs
n = 25

--- ♀
— ♂

I = vor Ergometrie
II = nach

—•— Mittelwert

Elf Kinder erreichten eine Belastungszeit von sieben Minuten. Bei diesen betrug die mittlere GH-Konzentration nach fünf Minuten Pause 10,6 ng/ml. Bei den restlichen 14 Kindern betrug sie nach einer Belastungszeit von zehn Minuten und ebenfalls fünf Minuten Pause 10,5 ng/ml.

14 Kinder befanden sich vor Beginn der Pubertät. Bei diesen betrug der mittlere GH-Gehalt im Serum nach Belastung 9,2 ng/ml. Bei den elf pubertären Kindern stieg das GH im Mittel auf 11,8 ng/ml an. Zwischen Pulsfrequenzanstieg und GH-Zunahme im Serum nach Belastung besteht keine Korrelation. Die Unterschiede zwischen GH-Konzentrationen vor und nach Belastung waren hoch signifikant ($p = 0,0005$).

4.2.1.3. Small-for-date-Kinder

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen vor und nach Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer bei den acht Small-for-date-Kindern sind auf Tabelle 3 wiedergegeben. Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 4.

Bei sieben von acht Kindern stieg der GH-Spiegel nach Belastung auf über 5 ng/ml (Bereich 6,1 ng/ml bis 19,2 ng/ml) an. Beim achten Kind betrug die GH-Konzentration 3,0 ng/ml. Der GH-Mittelwert aller Small-for-date-Kinder nach Belastung betrug 9,4 ng/ml. Die Unterschiede zwischen GH-Konzentrationen vor und nach Belastung waren hoch signifikant ($p = 0,005$).

4.2.1.4. Rheumatoide Arthritis

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen vor und nach Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer bei den zwölf Kindern mit rheumatoider Arthritis sind auf Tabelle 4 wiedergegeben. Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 5.

Bei neun Kindern war nach Belastung ein GH-Anstieg auf über 5 ng/ml (Bereich 8,0 ng/ml bis 29,1 ng/ml) zu verzeichnen. Bei einem Kind wurde nach körperlicher Betäti-

TABELLE 3: Small-for-date. Ergometrietest. GH-Bestimmungen vor und fünf Minuten nach Ergometrie
(n = 8)

Pat. Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	Reife präpub.=pp pubert.=p	Körper- gewicht vor tile	Pulsfrequenz vor nach	Leistung Δ Watt/kg	Belastungs- zeit Min.	GH ng/ml vor	Bemer- kungen nach
1	G.C.	w	11;0	pp	< 3.	104 164	60 1,5 - 2	7	0,3	9,3
2	H.E.	m	10;4	p	< 3.	90 168	78 1,5 - 2	7	2,1	19,2
3	J.E.	w	10;4	pp	< 3.	120 184	64 2	7	0,3	7,5
4	M.B.	w	11;8	pp	< 3.	180	2	10	0,3	3,0 adipös
5	E.M.	w	9;9	pp	= 3.	96 163	67 2	10	0,6	6,1
6	M.T.	m	5;7	pp	< 3.	168	1,5 - 2	7	1,8	8,7
7	M.Ch.	m	5;7	pp	< 3.	168	1,5 - 2	7	3,3	14,8
8	K.C.	w	8;10	pp	< 3.	180	1	6	2,7	6,9
Mittelwert									1,4	9,4
Bereich									0,3-2,7	3,0-19,2

G H
ng/ml

20

15

10

5

I

II

Abb. 4

G H bei
Small-for-Date-Kindern
n = 8

- ♀
- ♂
- I = vor Ergometrie
- II = nach Ergometrie
- Mittelwert



TABELLE 4: Rheumatoide Arthritis. Ergometrietest. GH-Bestimmungen vor und fünf Minuten nach Ergometrie (n = 12)

Pat. Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	Reife präpub. = pp pubert. = p	Körpergewicht = pp Perzentile	Pulsfrequenz vor nach Δ	Leistung Watt/kg KG	Belastungszeit Min.	GH ng/ml vor nach	Therapie
1	H.H.	m	9;8	pp	< 3.	148	1	6	1,2	11,1 Urbason 9 mg jeden 2. Tag
2	Sch.G.	w	8;11	pp	< 3.	88 200 112		10	1,5	8,4 Deltacortril 15 mg/Tag 0,3 mg Depot-Synacten/Wo.
3	C.H.P.	m	10;8	pp	< 3.	120 176 56	2	5	0,6	13,5 Deltacortril 2 x 5 mg/Tag
4	T.R.	w	17;2	p	< 3.	84 160 76	1,5	10	0	0,2
5	N.P.	m	13;0	p	= 3.		2	10	7,2	29,1 13 mg Urbason jeden 2. Tag
6	R.D.	m	15;0	p	< 3.	110 168 58	2	10	0	24,0 Urbason 7 mg jeden 2. Tag
7	G.H.	w	12;5	p	< 3.	104 172 68	1-2	10	3,9	25,2 Ultralan 5 mg jeden 2. Tag
8	L.B.	w	17;1	p	< 3.	104 148 44	2	10	0	3,7
9	G.T.	w	12;7	pp	< 3.		2	10	0	1,7 Urbason 5 mg jeden 2. Tag
10	S.B.	w	13;0	p	< 3.	140 184 44	2	5	1,2	13,0 Urbason 6 mg jeden 2. Tag
11	P.G.	w	15;3	p	< 3.	84 164 80	2	10	5,9	8,0 Prednison 20 mg/Wo.
12	S.M.	w	8;5	pp	< 3.			10	1,8	12,9 Ultralan 10 mg jeden 2. Tag
Mittelwert Bereich									1,9 12,6 0-7,2 0,2-29,1	



Abb. 5

GH bei
Rheumatoider Arthritis
n = 12

--- ♀
— ♂

I = vor
II = nach Ergometrie

—●— Mittelwert

TABELLE 5: Hypophysärer Minderwuchs. Ergometrietest. GH-Bestimmungen vor und fünf Minuten nach Ergometrie (n = 6)

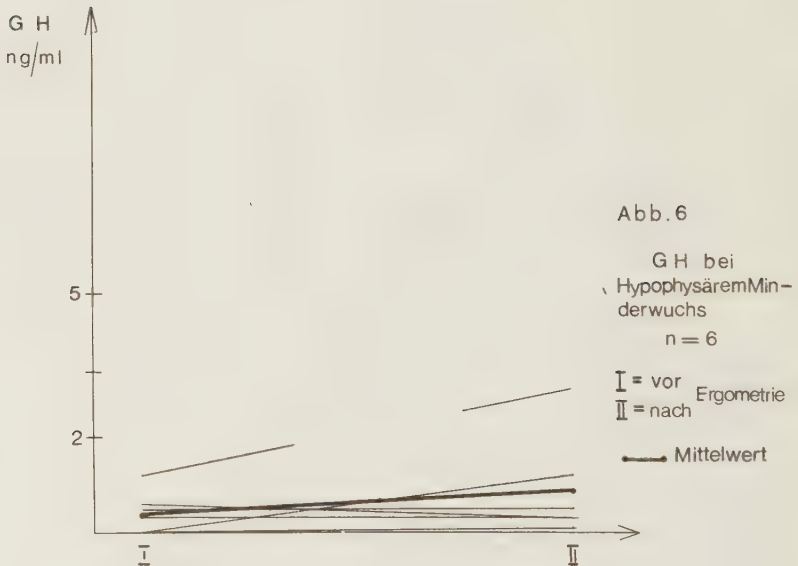
Pat. Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	Reife präpub.=pp pubert.=p	Körper- gewicht Perzen- tile	Pulsfrequenz vor nach Δ	Leistung Watt/kg KG	Belastungs- zeit Min.	GH ng/ml vor nach
1	F.R.	m	14;4	p	< 3.	84 160 76	2	7	0 0
2	B.D.	m	16;4	p	< 3.	112 180 68	2	7	0,3 0,3
3	H.K.H.	m	16;10	pp	< 3.	120 180 60	2	8	0,6 0,3
4	B.T.	m	13;0	p	< 3.	80 156 76	2	7	1,2 3,0
5	E.E.	m	8;9	pp	< 3.	116 156 40	2	10	0 1,2
6	W.H.	m	11;1	pp	< 3.	88 180 92	2	10	0,5 0,5
Mittelwert									0,4 0,9
Bereich									0-1,2 0-3,0

gung ein GH-Spiegel von 3,7 ng/ml gemessen und bei zwei Kindern lag die GH-Konzentration unter 2 ng/ml. Der GH-Mittelwert aller Kinder mit rheumatoider Arthritis nach Belastung betrug 12,6 ng/ml.

Die Unterschiede zwischen GH-Konzentrationen vor und nach Belastung waren hoch signifikant ($p = 0,0005$).

4.2.1.5. Hypophysärer Minderwuchs

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen vor und nach Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer bei den sechs Kindern mit hypophysärem Minderwuchs sind auf Tabelle 5 wiedergegeben. Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 6.



Bei fünf Kindern blieb der GH-Spiegel nach Belastung unter 2 ng/ml (Bereich 0 ng/ml bis 1,2 ng/ml). Ein Kind erreichte nach Belastung eine GH-Konzentration von 3,0 ng/ml. Die mittlere GH-Konzentration nach Belastung betrug 0,9 ng/ml.

Bei dem Vergleich zwischen GH-Konzentrationen vor und nach Belastung ergab sich keine Signifikanz mit $p = 0,1$.

4.2.2. Normale Kinder

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen vor und nach Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer bei den 22 normal gewachsenen, gesunden Kindern sind auf Tabelle 6 wiedergegeben. Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 7.

Bei 16 Kindern kam es nach Belastung zu einem Anstieg des GH auf über 5 ng/ml (Bereich 5,7 ng/ml bis 38,4 ng/ml). Bei zwei Kindern lag der GH-Spiegel zwischen 2 ng/ml und 5 ng/ml. Bei vier Kindern lag die GH-Konzentration unter 2 ng/ml. Im Mittel betrug die GH-Konzentration nach Belastung 12,9 ng/ml. Von den 15 Buben stieg bei 11 das GH nach Belastung auf Werte über 5 ng/ml an. Bei zwei Buben lagen die Werte zwischen 2 ng/ml und 5 ng/ml und bei den restlichen zwei lagen die GH-Spiegel unter 2 ng/ml. Die mittlere Konzentration an GH nach Belastung lag bei den Buben bei 11,3 ng/ml.

Von den sieben Mädchen stieg bei fünf das GH auf Werte über 5 ng/ml an. Ein Mädchen erlangte eine Konzentration von 3,6 ng/ml, eines nur eine Konzentration von 1,8 ng/ml. Die mittlere Konzentration an GH nach Belastung lag bei den Mädchen bei 16,5 ng/ml.

Acht Kinder wurden sieben Minuten belastet. Bei diesen betrug die mittlere GH-Konzentration nach fünf Minuten Pause 14,7 ng/ml. Bei den restlichen 14 Kindern betrug sie nach einer Belastungszeit von zehn Minuten und ebenfalls fünf Minuten Pause 12,0 ng/ml.

Zwölf Kinder befanden sich vor Beginn der Pubertät. Bei diesen betrug der mittlere GH-Gehalt im Serum nach Belastung

TABELLE 6: Normale Kinder. Ergometrietest. GH-Bestimmungen vor und fünf Minuten nach Ergometrie (n = 22)

Pat. Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	Reife präpub.=pp pubert.=p	Körpergewicht Perzentile	Pulsfrequenz vor nach Δ	Leistung Watt/kg	Belastungszeit Min.	GH ng/ml vor	GH ng/ml nach	Bemerkungen	
1	R.Ch.	m	12;9	p	= 25.	80	140	60	2	7	1,2	7,8
2	N.R.	m	6;2	pp	= 50.				2	6	3,45	35,4
3	S.N.	w	7;8	pp	= 50.	156			2	6	23,2	12,6
4	G.R.	m	12;9	p	= 75.				1,5 - 2	7	0,15	5,7
5	R.S.	m	4;9	pp	= 75.	96	180	84	0,6	7	6,6	23,4
6	W.M.	m	7;10	pp	> 25.	148			2	6	12,9	20,0
7	S.M.	m	13;8	p	= 50.	80	148	68	2	7	8,0	9,0
8	M.A.	m	13;6	p	> 50.	80	156	76	2	7	0,6	3,9
9	M.A.	m	13;7	p	> 50.					10	1,2	12,9
10	H.R.	m	10;4	pp	= 25.	80	174	94	2	10	0,3	0,3
11	L.U.	w	10;7	p	> 50.	88	160	72	2	10	0	1,8
12	R.A.	m	13;1	p	= 25.	76	164	88	2	10	0,6	23,1
13	M.B.	m	9;4	pp	= 25.	76	176	100	2	10	0,2	8,1
14	B.J.	m	6;6	pp	= 50.	84			2	10	0,25	2,95
15	B.J.	m	6;7	pp	= 50.	88	160	72	2	10	0	9,0
16	B.J.	m	6;9	pp	= 50.	60	140	80	2	10	0,25	1,35
17	M.F.	w	14;0	p	= 50.	88	174	86	2	10	7,0	12,8
18	v.J.D.	w	6;6	pp	= 50.	90	160	70	1	10	1,8	37,0
19	T.S.	w	13;7	p	> 50.	80	170	90	2	9	0,2	3,6
20	B.K.	w	7;10	pp	= 50.	68	184	116	2	10	7,3	38,4
21	v.I.M.	m	8;6	pp	= 50.	84	180	96	2	10	0,55	7,5
22	B.E.	w	12;5	p	> 50				2	10	0,9	9,5
Mittelwert Bereich											3,4	12,9
											0-23,2	0,3-8,4

GH
ng/ml

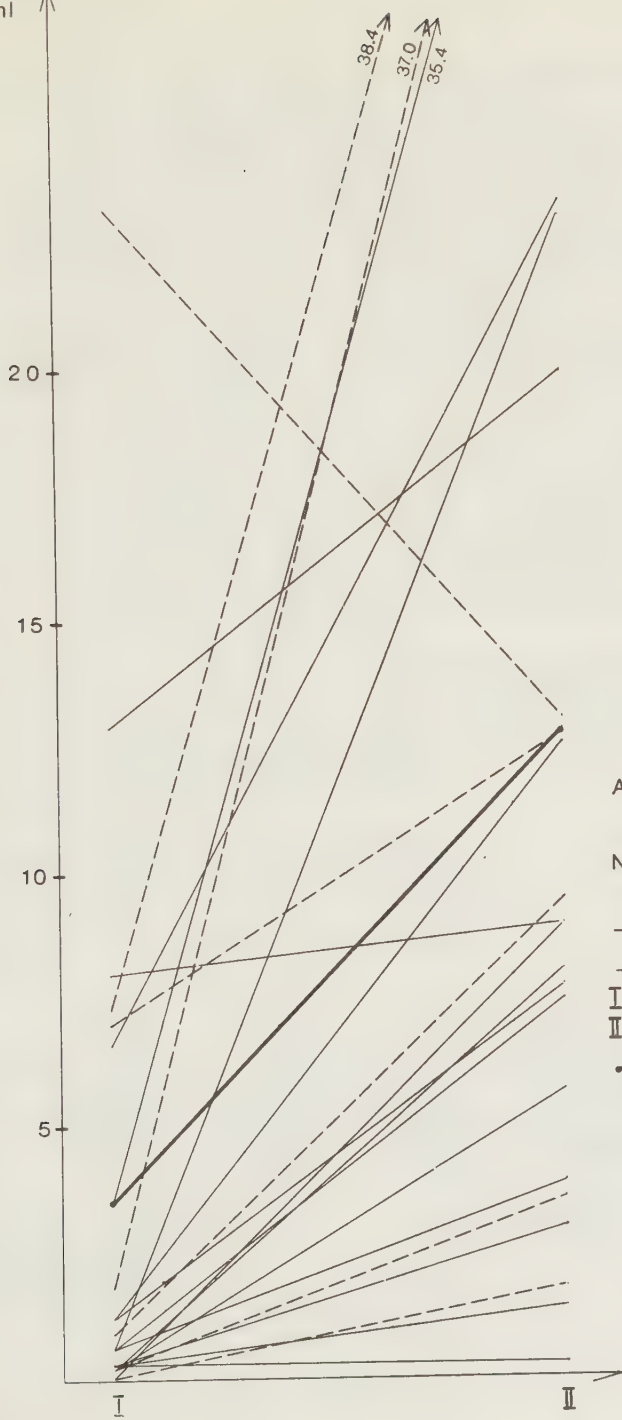


Abb. 7

GH bei
Normalen Kindern
n = 22

--- ♀
— ♂

I = vor Ergometrie
II = nach

— Mittelwert

16,3 ng/ml. Bei den zehn pubertären Kindern stieg das GH im Mittel auf 9,0 ng/ml an. Zwischen Pulsfrequenzanstieg und GH-Zunahme im Serum nach Belastung besteht keine Korrelation. Die Unterschiede zwischen GH-Konzentrationen vor und nach Belastung sind hoch signifikant ($p = 0,0005$).

In Tabelle 7 sind die Mittelwerte von GH vor und nach Belastung für alle Kinder noch einmal aufgeführt. Es wurde die Signifikanz der Unterschiede der GH-Mittelwerte nach Belastung aller minderwüchsigen gegenüber den normalen Kindern getestet. Dabei zeigte sich, daß sich beim Vergleich zwischen jeder Gruppe von minderwüchsigen Kindern ohne GH-Mangel und den normal gewachsenen Kindern keine Signifikanz mit $p = 0,1$ ergibt. Dies betrifft sowohl die GH-Werte vor Belastung sowie diejenigen nach Belastung. Beim Vergleich von minderwüchsigen Patienten mit GH-Mangel mit normalen Kindern ergibt sich ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,0005$).

TABELLE 7: Mittelwert und Bereiche der GH-Konzentrationen vor und nach Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer bei normalen Kindern, Minderwüchsigen ohne GH-Mangel und hypophysären Zwergen

	GH-Mittelwert in ng/ml (Bereich in ng/ml)		Signifikanz im Wilcoxon-Test gegenüber normaler Kinder	
	vor Belastung	nach Belastung	vor Belastung	nach Belastung
Normale Kinder n = 22	3,5 (0-23,2)	12,9 (0,3-37,0)		
Familiärer Minderwuchs n = 25	3,4 (0-10,8)	10,5 (0,6-31,5)		
Konstitutionelle Entwicklungsverzögerung n = 31	2,7 (0,05-18,5)	10,3 (0,45-33,3)		
Small-for-date n = 8	1,4 (0,3-2,7)	9,4 (3,0-19,2)		
Rheumatoide Arthritis n = 12	1,9 (0-7,2)	12,6 (0,2-29,1)		
Hypophysärer Minderwuchs n = 6	0,4 (0-1,2)	0,9 (0-3,0)	Keine Signifikanz mit $p = 0,1$	
			Mit $p=0,1$ Mit $p=$ signifi- 0,0005 kanter signifikanter Untersch.ter Untersch.	

4.2.3. Zusammengefaßte Ergebnisse aller Kinder ohne GH-Mangel, die sich dem Ergometertest unterzogen

Vergleicht man die Mittelwerte aller Buben ohne GH-Mangel und aller Mädchen ohne GH-Mangel nach Belastung, so ergibt sich für die Buben eine GH-Konzentration von 11,9 ng/ml und für die Mädchen 10,0 ng/ml. Diese Daten nähern sich signifikanten Unterschieden. Mittelwert-Vergleiche von allen pubertären mit allen präpubertären Kindern sowie Mittelwert-Vergleiche von sieben Minuten mit zehn Minuten Belastung ergaben keine signifikanten Unterschiede. Siehe hierzu auch Tabelle 8.

Jede Gruppe der präpubertären Mädchen und präpubertären Buben sowie der pubertären Mädchen und pubertären Buben wurden untereinander verglichen. Die Ergebnisse sind auf Tabelle 8 aufgeführt. Es zeigte sich dabei, daß die pubertären Mädchen den niedrigsten GH-Spiegel nach Belastung aufwiesen und ein Unterschied zu den pubertären und präpubertären Buben besteht.

Bei 23 Kindern (siehe Tabelle 9) ohne GH-Mangel konnten mehr als zwei Blutproben abgenommen werden, nämlich 5, 10 und 15 Minuten nach Belastung. Eine entsprechende graphische Darstellung zeigt Abbildung 8.

Im Mittel betrug die GH-Konzentration vor Belastung 2,24 ng/ml. Fünf Minuten nach Belastung betrug sie im Mittel 13,1 ng/ml. Nach weiteren fünf Minuten 14,2 ng/ml und 15 Minuten nach Belastung (n = 11) 10,6 ng/ml.

Insgesamt stieg der GH-Spiegel bei den 98 Kindern ohne GH-Mangel im Mittel von 2,9 ng/ml auf 11,2 ng/ml an. 74 Kinder erreichten nach Belastung eine GH-Konzentration von ≥ 5 ng/ml. Zwei Kinder boten bereits im Nüchternzustand GH-Spiegel über 5 ng/ml, so daß 76 von 98 Kindern ein Maximum von ≥ 5 ng/ml erreichten; das entspricht 77,5 % aller Kinder.

TABELLE 8: GH-Konzentrationen bei Kindern ohne GH-Mangel nach Ergometrie in Abhängigkeit von Geschlecht, geschlechtlicher Entwicklung und Belastungszeit

Alle ♀ n = 38 x = 10,3 ng/ml	Alle ♂ n = 60 x = 11,9 ng/ml	Alle pp n = 57 x = 11,5 ng/ml	Alle pp ♂ n = 33 x = 11,8 ng/ml	Alle p ♂ n = 40 x = 10,2 ng/ml	7 Min. Belastg. n = 47 x = 11,6 ng/ml	Alle p ♀ n = 15 x = 8,6 ng/ml
Mit p = 0,1 signifikan- ter Unter- schied						
Alle p n = 40 x = 10,3 ng/ml	Keine Sig- nifikanz mit p = 0,1					
Alle pp ♀ n = 24 x = 11,0 ng/ml		Keine Sig- nifikanz mit p = 0,1		Keine Sig- nifikanz mit p = 0,1		Keine Sig- nifikanz mit p = 0,1
Alle p ♀ n = 15 x = 8,6 ng/ml		Mit p = 0,1 signifikan- ter Unter- schied		Mit p = 0,1 signifikan- ter Unter- schied		
10 Minuten Belastung n = 51 x = 10,8 ng/ml					Keine Sig- nifikanz mit p = 0,1	
Alle p ♂ n = 26 x = 12,2 ng/ml		Keine Sig- nifikanz mit p = 0,1				
	p = pubertär pp = präpubertär	♀ = Mädchen ♂ = Buben	n = Anzahl der Kinder x = GH-Mittelwert nach Belastung			

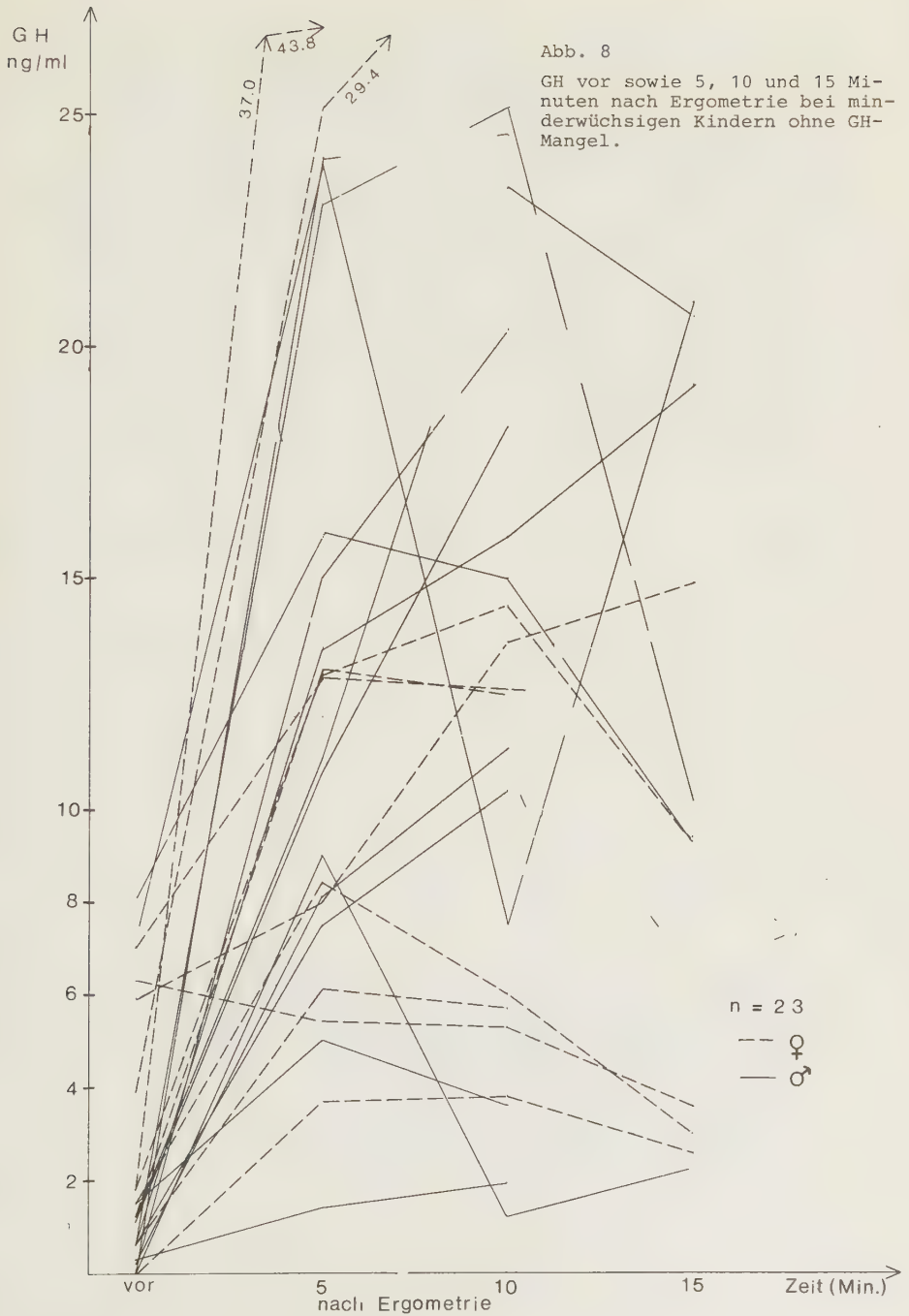


TABELLE 9: GH-Bestimmungen vor Belastung sowie 5, 10, 15 und 20 Minuten nach Ergometrie bei Kindern ohne GH-Mangel

Tabelle Nr.	Kind Nr.	vor	nach			
			5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.
1	25	7,5	24,0	7,5	21,0	
1	26	6,3	5,4	5,3	3,6	3,4
1	27	0	15,0	20,4		
1	28	1,1	10,8	18,3		
2	17	1,5	5,0	3,6		
2	18	8,1	15,9	15,0	9,3	18,3
3	5	0,6	6,1	5,7		
4	1	1,2	11,1	23,55	20,7	
4	2	1,5	8,4	6,0	3,0	
4	3	0,6	13,5	15,9	19,2	
4	6	0	24,0	24,6		
4	7	3,9	25,2	29,4		
4	8	0	3,7	3,8	2,6	2,5
4	10	1,2	13,0	12,5		
4	11	5,9	8,0	13,6	14,9	13,4
4	12	1,8	12,9	14,4	9,3	6,3
6	12	0,6	23,1	25,2	10,2	
6	13	0,2	8,1	11,3		
6	15	0	9,0	1,2	2,25	
6	16	0,25	1,35	1,9		
6	17	7,0	12,8	12,6		
6	18	1,8	37,0	43,8		
6	21	0,55	7,5	10,4		
Mittelwert		2,24	13,1	14,2	10,6	

4.2.4. Kinder mit progressiver Muskeldystrophie

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen vor und nach Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer bei fünf Kindern mit progressiver Muskeldystrophie sind auf Tabelle 10 wiedergegeben. Nur eines der Kinder zeigte nach Belastung mit einem Wert von 12,3 ng/ml einen ausreichenden GH-Anstieg. Das Kind Nr. 5 bot bereits vor Belastung eine GH-Konzentration im Serum von 7,8 ng/ml. Bei den restlichen drei Kindern lagen die GH-Spiegel sowohl vor wie nach Belastung unter 1 ng/ml. Patient Nr. 1 und Nr. 2 erbrachten eine Leistung von jeweils ca. 0,3 und 0,5 Watt pro kg Körpergewicht, während die restlichen drei Patienten wegen der fortgeschrittenen Erkrankung nur minimale Leistung zwischen 0 und 0,2 Watt pro kg Körpergewicht erbringen konnten.

TABELLE 10: Progressive Muskeldystrophie. GH-Bestimmungen vor und fünf Minuten nach Ergometrie

Pat. Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	Pulsfrequenz			Leistung Watt/kg KG	Zeit Min.	GH ng/ml	
				vor	nach	Δ			vor	nach
1	L.E.	w	12;11	96	140	44	0,3	7	0,9	0
2	L.E.	m	6;5	80	120	40	0,5	7	1,2	12,3
3	O.M.	m	5;11	88	110	22	0 - 0,2	8	0	0
4	S.P.	m	12;3	86	108	22	0 - 0,2	8	0,75	0,45
5	S.W.	m	8;10	90	110	20	0 - 0,2	8	7,8	2,1

4.3. Treppentest

4.3.1. Minderwüchsige Kinder

4.3.1.1. Minderwüchsige Kinder ohne GH-Mangel

Von den 348 Kindern mit nicht hypophysär bedingtem Minderwuchs stiegen die GH-Spiegel bei 160 Kindern auf ≥ 5 ng/ml an. Bei zehn Kindern, welche nach Belastung niedrige GH-Konzentrationen im Serum boten, lag bereits der Nüchtern-GH-Spiegel über 5 ng/ml. Insgesamt erreichten somit 170

Kinder GH-Konzentrationen von ≥ 5 ng/ml, das entspricht rund 49 % aller Kinder.

Im Mittel stieg die GH-Konzentration von 3,1 ng/ml vor Belastung (Bereich 0 ng/ml bis 28,0 ng/ml) auf 6,0 ng/ml nach Belastung (Bereich 0 ng/ml bis 41,1 ng/ml) an.

Bei 16 Kindern ohne GH-Mangel konnten mehr als zwei Blutproben abgenommen werden. Die Kinder sind auf Tabelle 11 aufgeführt.

TABELLE 11: GH-Bestimmungen vor Belastung sowie wiederholte GH-Bestimmungen nach Treppensteigen bei Kindern ohne GH-Mangel

Kind Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	vor	GH ng/ml nach				
					5 Min.	10 Min.	15 Min.	20 Min.	30 Min.
1	G.A.	m	10;2	0,3	1,8			1,2	
2	M.S.	m	5;9	7,3	9,4				1,4
3	R.J.	w	12;0	0,2	8,3				3,0
4	H.B.	w	12;6	2,5	3,2			2,5	
5	L.S.	m	5;1	0,2	2,9		1,6		
6	R.K.	m	10;0	0,5	6,7	9,0		6,9	
7	S.L.	w	6;2	0,7	10,7				4,0
8	J.A.	m	8;2	6,9	4,8	3,5			
9	P.A.	m	6;7	2,1	0,6	1,2			
10	T.G.	w	11;0	0,2	5,3	3,7			
11	N.H.	m	13;1	0,2	1,8	0,9		0,6	
12	H.D.	m	9;0	2,6	0	0			
13	M.J.	w	14;1	0,2	0,4	0,3	0,2	0,2	
14	K.L.	m	15;0	1,7	3,8		1,7		1,8
15	H.M.	w	9;4	0,6	5,7			3,15	
16	H.I.	w	7;2	5,4	8,0			13,4	

4.3.1.1.1. Zusätzliche Untersuchungen zum Ausschluß eines Wachstumshormonmangels

Bei 54 Kindern wurde der ITT durchgeführt. Von diesen konnte bei 44 Kindern nach normalem GH-Anstieg durch insulininduzierte Hypoglykämie (≥ 5 ng/ml) der Beweis einer ausreichenden Sekretion an GH aus der Hypophyse erbracht werden. Bei den restlichen zehn Kindern wurde ein weiterer Test angesetzt, meistens der Arginintest. Bei dem ITT lag die maximale GH-Ausschüttung zwischen 2,25 ng/ml und 32,3 ng/ml, im Mittel betrug sie 10,6 ng/ml. 81,5 % der Kinder, bei denen ein ITT durchgeführt wurde, zeigten einen GH-Anstieg über 5 ng/ml.

Bei sieben Kindern wurde eine Arginininfusion durchgeführt. Der maximale GH-Anstieg lag bei allen über 5 ng/ml, im Mittel betrug er 11,2 ng/ml.

Bei zwei Kindern erfolgte eine GH-Bestimmung 60 Minuten nach dem Einschlafen. Ein Kind bot eine GH-Konzentration von 4,2 ng/ml, das andere 5,5 ng/ml.

Bei neun Kindern wurde der Ergometrietest durchgeführt. Da zwei von diesen Kindern nach Belastung GH-Spiegel unter 5 ng/ml aufwiesen, mußte ein weiterer Test herangezogen werden, um über die Reserven der Hypophyse Auskunft zu geben. Im Mittel betrug die GH-Konzentration nach Belastung bei diesen Kindern 11,5 ng/ml.

Bei zehn weiteren Kindern wurde durch Wiederholung des Treppentestes ein GH-Mangel ausgeschlossen. (Anstieg ≥ 5 ng/ml)

Bei allen restlichen minderwüchsigen Patienten lag eine normale Wachstumsrate vor, so daß der Verdacht auf einen GH-Mangel abgewiesen werden konnte.

4.3.1.2. Minderwüchsige Kinder mit GH-Mangel

Bei den 17 Kindern mit GH-Mangel stieg das GH im Serum nach Belastung im Mittel von 0,5 ng/ml (Bereich 0 ng/ml bis 2,5 ng/ml) auf 0,6 ng/ml (Bereich 0 ng/ml bis 3,2 ng/ml) an.

Nach dem ITT betrug die maximale GH-Sekretion im Mittel 1,1 ng/ml (Bereich 0 ng/ml bis 3,9 ng/ml), nach dem Arginintest 1,2 ng/ml (Bereich 0,2 ng/ml bis 4,9 ng/ml).

4.3.2. Kinder mit progressiver Muskeldystrophie

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen vor und nach Belastung durch Treppensteigen bei 13 Kindern mit progressiver Muskeldystrophie sind auf Tabelle 12 wiedergegeben.

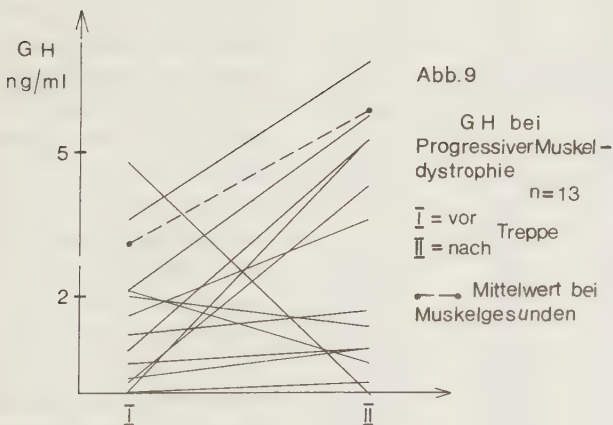
TABELLE 12: Progressive Muskeldystrophie. GH-Bestimmungen vor und fünf Minuten nach Treppensteigen

Pat. Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	GH ng/ml	
				vor	nach
1	H.F.	m	7;0	2,1	0,6
2	R.J.	m	9;6	0	5,25
3	R.E.	m	12;2	3,6	6,9
4	S.J.	m	5;8	0	0,15
5	S.B.	m	7;0	1,6	3,6
6	S.W.	m	9;1	4,8	0
7	T.D.	m	4;8	0,9	5,25
8	T.D.	m	3;11	0,55	0,9
9	T.Z.	m	7;2	0,3	0,9
10	T.Z.	m	5;5	2,0	1,4
11	Y.B.	m	6;7	2,1	5,8
12	Y.B.	m	7;0	1,2	1,65
13	G.A.	m	7;6	0,2	4,3

Nur vier Patienten erreichten nach Belastung GH-Spiegel über 5 ng/ml. Bei zwei Kindern lagen die GH-Spiegel zwischen 3 ng/ml und 5 ng/ml nach Belastung, von den restlichen sieben erreichte keines nach Belastung eine GH-

Konzentration über 2 ng/ml, wenn auch bei einem dieser Kinder die GH-Konzentration vor Belastung 4,8 ng/ml, bei einem zweiten 2,1 ng/ml und bei einem dritten 2,0 ng/ml betrug.

In Abbildung 9 sind die GH-Konzentrationen aller Kinder mit progressiver Muskeldystrophie vor und nach Treppensteigen, jeweils durch eine gerade Linie verbunden, eingezeichnet. Die durch eine gestrichelte Linie verbundenen ausgefüllten Kreise geben die mittlere Konzentration an GH bei den minderwüchsigen Kindern ohne GH-Mangel vor und nach Treppensteigen wieder. Dabei zeigt sich, daß nur ein Patient mit progressiver Muskeldystrophie die mittlere Konzentration der minderwüchsigen Kinder vor und nach Belastung übersteigt.



4.4. Wachstumshormonuntersuchungen nach Schlaf

4.4.1. "Normalkollektiv"

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen bei 27 Kindern ohne GH-Mangel sind auf Tabelle 13 wiedergegeben. Elf Kinder wiesen GH-Konzentrationen über 5 ng/ml (Bereich 5,3 ng/ml bis 24,6 ng/ml) auf. Bei acht Kindern lagen die GH-Konzentrationen im Serum zwischen 2,1 ng/ml und 4,5 ng/ml. Bei zwei Kindern lag der GH-Spiegel unter 2 ng/ml. Die mittlere GH-Konzentration betrug 6,5 ng/ml (Bereich 0,75 - 24,6 ng/ml).

TABELLE 13: "Normalkollektiv". GH-Bestimmungen zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen

Kind Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	GH ng/ml	Zeit nach Einschlafen Min.	Diagnose
1	O.M.	m	2;9	4,2	45	Familiärer Minderwuchs
2	Ö.H.	w	3;4	4,5	45	Taubheit
3	P.A.	m	6;9	6,7	60	Familiärer Minderwuchs
4	P.K.	w	4;2	6,15	45	Familiärer Minderwuchs
5	S.S.	w	3;9	6,8	90	Familiärer Minderwuchs
6	S.C.	m	3;0	24,6	90	Small-for-date
7	S.B.	w	10;6	3,3	90	Rheumatoide Arthritis
8	V.G.	m	5;1	10,5	60	Familiärer Minderwuchs
9	A.S.	w	5;0	4,2	90	Familiärer Minderwuchs
10	B.M.	m	9;0	0,9	45	Immundefizienz
11	C.S.	m	3;10	3,9	90	Deprivation
12	C.A.	w	5;9	7,3	90	Familiärer Minderwuchs
13	F.A.	m	6;2	4,5	60	Neurodermitis
14	G.C.	w	11;0	11,55	90	Small-for-date
15	H.M.	m	5;1	0,75	60	Small-for-date
16	H.K.	w	10;0	5,3	120	KEV
17	L.T.	m	4;3	2,1	90	Wiskott-Aldrich-Syndrom
18	N.R.	m	8;2	7,8	60	Familiärer Minderwuchs
19	S.T.	m	14;3	5,5	60	KEV
20	H.J.	m	13;3	9,0	45	KEV
21	A.S.	w	5;5	4,2	90	Familiärer Minderwuchs
22	K.W.	m	16;2	10,0	60	KEV
23	S.E.	m	10;2	5,2	60	Familiärer Minderwuchs

Fortsetzung TABELLE 13:

Kind Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	GH ng/ml	Zeit nach Einschlafen Min.	Diagnose
24	M.A.	m	9;3	10,0	45	Schädel-Hirn-Trauma
25	K.R.	m	15;8	4,65	90	KEV
26	M.F.	m	3;11	4,0	60	Deprivation ?
27	R.G.	w	12;8	6,9	120	Familiärer Minderwuchs
Mittelwert				6,5		

4.4.2. Kinder mit progressiver Muskeldystrophie

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen bei 23 Kindern mit progressiver Muskeldystrophie sind auf Tabelle 14 wiedergegeben.

13 Kinder wiesen GH-Konzentrationen über 5 ng/ml (Bereich 5,25 ng/ml bis 18,3 ng/ml) auf. Bei sechs Kindern lagen die GH-Konzentrationen im Serum zwischen 2,4 ng/ml und 3,6 ng/ml. Bei vier Kindern lag der GH-Spiegel unter 2 ng/ml. Die mittlere GH-Konzentration betrug 6,3 ng/ml (Bereich 0,15 ng/ml bis 18,3 ng/ml).

TABELLE 14: Progressive Muskeldystrophie. GH-Bestimmungen zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen

Kind Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	GH ng/ml	Zeit nach Einschlafen Min.
1	S.F.	m	15;9	3,6	90
2	S.G.	m	16;3	3,0	100
3	O.C.	w	16;0	0,15	75
4	J.M.	m	13;9	0,15	90
5	M.M.	m	9;7	2,55	120
6	V.J.	m	15;1	9,45	45
7	H.J.	m	14;4	5,25	100
8	G.B.	m	16;8	7,5	90
9	B.G.	w	15;3	8,7	90
10	A.P.	m	10;5	11,7	70
11	R.C.	w	11;9	18,3	100

Fortsetzung TABELLE 14:

Kind Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	GH ng/ml	Zeit nach Einschlafen Min.
12	S.S.	w	9;2	9,6	90
13	W.G.	m	16;5	6,9	120
14	P.M.	w	3;11	7,3	60
15	P.C.	m	6;1	2,4	100
16	B.J.	m	14;5	10,0	45
17	B.H.	w	16;3	0,15	50
18	A.C.	m	10;8	10,0	80
19	U.O.	m	9;4	1,15	100
20	T.D.	m	4;2	8,6	60
21	T.Z.	m	8;3	2,8	60
22	L.E.	w	11;8	3,3	60
23	L.E.	m	5;9	12,9	60
Mittelwert				6,3	

4.4.3. Kinder mit GH-Mangel

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen bei acht Patienten mit nachgewiesenem GH-Mangel sind auf Tabelle 15 wiedergegeben. Bei sämtlichen Kindern lag die GH-Konzentration im Serum unter 2 ng/ml (Bereich 0 ng/ml bis 1,7 ng/ml).

TABELLE 15: Hypophysärer Minderwuchs. GH-Bestimmungen zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen

Kind Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh;Mo	GH ng/ml	Zeit nach Einschlafen Min.
1	R.E.	w	8;2	1,7	90
2	S.J.	m	14;4	0	90
3	S.B.	m	2;8	0	120
4	S.P.	w	4;10	0,9	90
5	E.A.	w	4;1	0,1	60
6	F.A.	m	3;1	0,5	90
7	H.A.	m	11;3	0,15	45
8	R.E.	w	7;10	0,6	100
Mittelwert				0,5	

Abbildung 10 gibt die GH-Konzentrationen nach dem Einschlafen von den muskeldystrophischen Patienten, den Kindern ohne GH-Mangel und den Kindern mit GH-Mangel mit den entsprechenden Mittelwerten wieder. Der Vergleich von "Normalkollektiv" mit den muskeldystrophischen Kindern (Wilcoxon-Rang-Test) ergab keinen signifikanten Unterschied, der Vergleich von "Normalkollektiv" bzw. muskeldystrophischen Patienten mit den Kindern mit GH-Mangel ergab mit jeweils $p = 0,0005$ einen signifikanten Unterschied.

4.5. Krankengymnastische Übungen bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie

Die Ergebnisse der GH-Bestimmungen vor und nach krankengymnastischer Belastung bei fünf Kindern mit progressiver Muskeldystrophie sind auf Tabelle 16 wiedergegeben. Sämtliche GH-Werte - ob vor oder nach krankengymnastischen Übungen - lagen unter 2 ng/ml. Nur bei Patient Nr. 4 deutet sich ein leichter Anstieg von 0,45 ng/ml auf 1,95 ng/ml an.

TABELLE 16: Progressive Muskeldystrophie. GH-Bestimmungen vor und nach krankengymnastischen Übungen

Patient Nr.	Name	Sex w/m	Alter Jh:Mo	GH ng/ml	
				vor	nach
1	M.A.	m	11;6	0,45	1,95
2	K.W.	m	10;2	0,75	0,75
3	B.H.	m	10;3	0,75	0,9
4	G.R.	m	9;3	0	0
5	R.M.	m	11;9	0	0

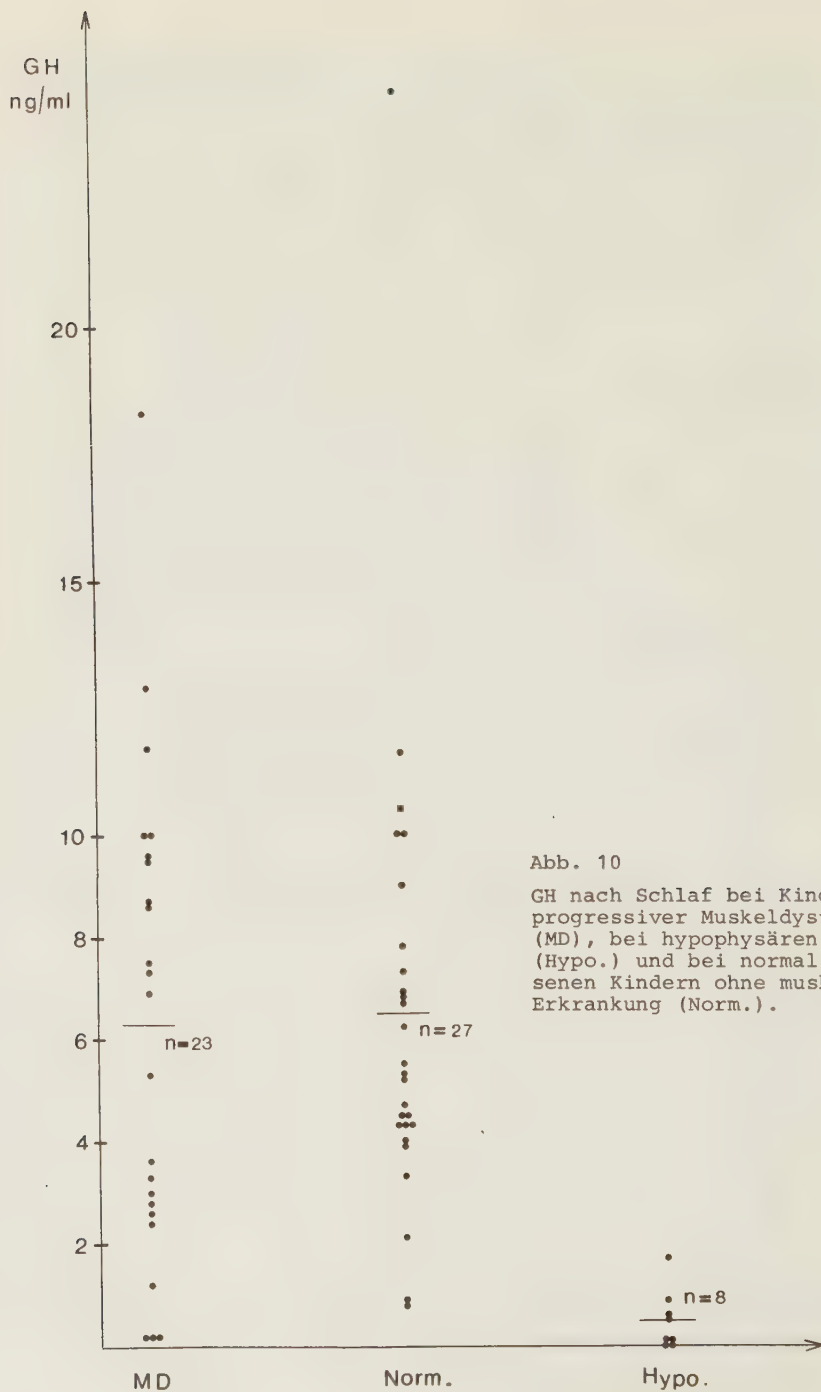


Abb. 10

GH nach Schlaf bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie (MD), bei hypophysären Zwergen (Hypo.) und bei normal gewachsenen Kindern ohne muskuläre Erkrankung (Norm.).

5. DISKUSSION

5.1. Nüchternwachstumshormonspiegel

Auch wenn hypophysäre Zwerge im Mittel einen niedrigeren GH-Nüchternspiegel als Kinder ohne GH-Mangel aufweisen ($p = 0,1$), gibt ein tiefer GH-Nüchternwert (unter 2 ng/ml) sicher keinen Anlaß zum Verdacht auf eine somatoprote Unterfunktion der Hypophyse. Sowohl von uns wie von anderen Autoren wurden sehr unterschiedliche GH-Konzentrationen im Nüchternserum gesunder Kinder gemessen (44, 48, 74, 131). Umgekehrt schließt jedoch ein hoher GH-Nüchternwert eine Hypophyseninsuffizienz aus. Da aber von 446 Kindern nur 91 (dieses entspricht 20 %) einen GH-Nüchternspiegel über 5 ng/ml aufwiesen, ist diese alleinige Untersuchung zum Ausschluß eines GH-Mangels unbrauchbar.

5.2. Ergometrie als Screeningtest zum Ausschluß eines Wachstums- hormon-Mangels

Ein Test zur Funktionsprüfung der Hypophyse sollte leicht reproduzierbar und gut verträglich sein. Der Ergometrietest, wie wir ihn durchgeführt haben, ist einfach und gefahrlos. Der große Vorteil gegenüber dem ITT ist hauptsächlich, daß keine Gefahr von Nebenwirkungen besteht, kein Klinikaufenthalt notwendig ist und daß zwei Blutentnahmen zur Bestimmung von GH ausreichen.

Die vorliegenden Ergebnisse, wonach 77,5 % der 98 untersuchten Kinder, bei denen klinisch ein GH-Mangel ausgeschlossen wurde, einen Anstieg auf ≥ 5 ng/ml erreichten, spricht über dies hinaus für die gute Brauchbarkeit des Ergometrietestes als Screeningverfahren zum Ausschluß eines GH-Mangels. Im ITT zeigten 81,5 % der Kinder ohne GH-Mangel GH-Werte über 5 ng/ml ($n = 54$). Zwar stammen diese Werte von einem anderen Kollektiv, doch ändert dieses nichts an der Tatsache, daß beide Teste rund 20 % falsch negative Ergebnisse lieferten.

Falsch negative Ergebnisse können mehrere Gründe haben. So kann z. B. die Intensität der Belastung nicht ausreichen,

um eine GH-Sekretion zu provozieren oder der richtige Zeitpunkt zur Blutentnahme wird nicht wahrgenommen. Buckler (10) demonstrierte, daß bei einer Belastung von 225 Kpm/min (+) es bei einem gut trainierten 35jährigen Mann erst nach einer Stunde unter fortwährender Arbeit zu einer GH-Ausschüttung kam, während intensivere körperliche Arbeit bereits nach zehn Minuten einen guten Anstieg provozierte.

Durch die Tatsache der ungenügenden Belastung finden die schlechten Ergebnisse bei den Kindern mit progressiver Muskeldystrophie Erklärung. Das einzige Kind (siehe Tabelle 10), welches einen Anstieg des GH-Spiegels nach dem Ergometrietest aufwies, war das Kind Nr. 2. Dieser Patient war noch im Stande, eine Leistung von 0,5 Watt/kg KG zu erbringen, eine Leistung, die offensichtlich gerade noch ausreicht, eine GH-Ausschüttung zu provozieren. Es ist anzunehmen, daß bei den restlichen vier Kindern infolge mangelnder Muskelkraft auf diese Weise kein GH aus der Hypophyse sezerniert wird.

Aus den vorliegenden Ergebnissen bei den muskelgesunden Kindern ist zu schließen, daß bei submaximaler körperlicher Tätigkeit von 2 Watt pro kg Körpergewicht eine gute GH-Sekretion zu erzielen ist.

Von den muskelgesunden Kindern waren 17 im Stande, nur Leistungen zwischen 0,7 und 2 Watt/kg KG zu erbringen. Dabei handelte es sich in der Mehrzahl um Kinder unter acht Jahren, die wegen ihrer geringen Körpergröße die Pedale auf dem Sattel sitzend nicht erreichten und deshalb den Test im Stehen durchführen mußten, oder um Kinder mit rheumatoider Arthritis, welche durch körperliche Behinderung nicht die genügende Arbeit leisten konnten. Von diesen 17 Kindern hatten 14 jedoch einen außerordentlich guten Anstieg, so daß mit Sicherheit zu sagen ist, daß eine Belastung mit 1 Watt/kg KG in diesen Fällen zur GH-Sekretion absolut ausreichend ist.

(+) 1 Watt = 6,12 Kpm/Min.

Erikson und Mitarbeiter (29) führten bei 13jährigen Buben Ergometrieteste mit verschiedenen Belastungsstufen durch, indem sie gleichzeitig die Sauerstoffaufnahme bestimmten. Sie kamen zu dem Schluß, daß bei einer supermaximalen Belastung (O_2 -Aufnahme = 120 %) kein GH-Anstieg unmittelbar nach Belastung stattfand und der spätere Anstieg auch nur gering war. Die beste GH-Sekretion wurde bei 70 %iger O_2 -Aufnahme erzielt (28). Da uns Messungen der O_2 -Aufnahme nicht vorliegen, können wir dazu auch keine Aussage treffen. Aber es ist möglich, daß eine Belastungszeit von drei Minuten, wie sie bei supermaximaler Belastung durchgeführt wurde, kein Reiz zur GH-Sekretion darstellt. Bei submaximaler und maximaler Belastung fand hingegen eine Belastungszeit von sechs Minuten und länger statt.

Mit der Frage, welches der auslösende Mechanismus zur GH-Ausschüttung nach körperlicher Belastung ist, haben sich bereits mehrere Autoren beschäftigt. Sutton und Mitarbeiter (139) teilten mit, daß Lactatinfusionen zu erhöhter Ausschüttung von GH führten, und daß die durch Muskelarbeit hervorgerufene Lactatkonzentration die Ursache zur GH-Ausschüttung sein könnte. Dies wiederum wurde von anderen Autoren bestritten (28, 105), welche keine übereinstimmende Relation zwischen GH-Ausschüttung und Lactatkonzentration feststellen konnten.

Die von Glick und Mitarbeiter gemachte Beobachtung, wonach Glukosegabe die GH-Sekretion nach Belastung unterdrückt (48), spricht dafür, daß ein Fehlen von Glukosemetaboliten im arbeitenden Muskel als kausaler Faktor das Signal zur GH-Ausschüttung an das hypothalamische Zentrum gibt. Mehrere Autoren beobachteten jedoch keine Änderung der Glukosekonzentration im Serum während körperlicher Belastung (28, 55, 105). Es wäre jedoch auch möglich, daß der durch Muskelarbeit verursachte Glukoseverbrauch, auch wenn dieser nicht meßbar ist, sekundär zu einer GH-Ausschüttung aus der Hypophyse führt. Eine wichtige Rolle spielt sicherlich das sympathische Nervensystem beim Mechanismus der GH-Ausschüttung bei körperlicher Arbeit. Auch wenn es fraglich ist, ob adrenerge Mechanismen die Ursache

der GH-Ausschüttung sind, so ist zumindest nachgewiesen, daß alpha adrenerge Blockade die GH-Sekretion nach Belastung verhindert und beta adrenerge Blockade die Sekretion steigert (55). Letztlich ist das Signal zur Ausschüttung von GRF (Growth hormone Releasing Factor) (22, 87, 100) nicht bekannt. Es könnten humorale, vom Muskel freigesetzte Faktoren über den Blutstrom zum Hypothalamus gelangen, oder es handelt sich um neurale Reflexmechanismen, wie sie in Form von zirkulatorischer und respiratorischer Adaptation auf körperliche Tätigkeit bekannt sind. Buckler postulierte, daß die Körpertemperaturerhöhung als Folge einer physischen Belastung einen Faktor darstellt, welcher die GH-Ausschüttung beeinflußt und vielleicht sogar für diese Ausschüttung verantwortlich ist (11). Auch von anderen Autoren wurde von einem GH-Anstieg durch Wärme berichtet (43, 91).

Wir versuchten durch Messungen des Pulsfrequenzanstieges nach Belastung eine Beziehung zur GH-Sekretion zu finden. Dabei zeigte sich sowohl bei geringer Pulsfrequenzänderung (siehe z. B. Tab. 1, Kind Nr. 12 und 17 und Tab. 2, Kind Nr. 4 und 10) wie bei größeren Pulsfrequenzdifferenzen von 100/min. oder mehr (siehe Tab. 1, Kind Nr. 7 und 27 und Tab. 2, Kind Nr. 7 und 25) ein guter GH-Anstieg. Ebenso kam es vor, daß trotz gutem Pulsfrequenzanstieg keine nennenswerte GH-Sekretion stattfand (siehe Tab. 2, Kind Nr. 20).

Ein weiterer Grund, der zu falsch negativen Ergebnissen nach Ergometrie sowie nach anderen Stimulationstesten führt, ist, daß der Proband womöglich kurz vor dem Test Streßsituationen (45, 51, 60, 74, 96, 128) ausgesetzt war oder daß eine spontane Ausschüttung stattfand, so daß die hypothalamo-hypophysäre Achse für weitere Stimulation refraktär wird (71, 74, 131). So erklärt sich auch, daß bei hohen GH-Ausgangswerten oft eine schlechtere Ansprechbarkeit auf die körperliche Belastung (siehe Tab. 1, Kind Nr. 10 und 26, Tab. 2, Kind Nr. 9 und Tab. 6, Kind Nr. 3) oder auf andere Stimulationsteste (44) entsteht.

Um den günstigen Zeitpunkt zur Blutentnahme nach Belastung zu erfassen, konnten wir bei 23 Kindern, welche klinisch keinen

GH-Mangel aufwiesen, mehr als zwei Blutproben entnehmen (Siehe Tab. 9 und Abb. 8).

Der Anstieg des GH nach der von uns auserwählten Belastung ist frühzeitig: bereits fünf Minuten nach körperlicher Arbeit hat sich ein guter GH-Anstieg eingestellt. Bei keinem der Kinder erfolgte der erste GH-Anstieg zu einem späteren Zeitpunkt. Eine zweite Blutentnahme zehn Minuten nach Belastung bringt somit keine zusätzliche Information, so daß eine Blutentnahme nach körperlicher Arbeit für den Screeningtest ausreicht. Daß die GH-Werte zehn Minuten nach Belastung im Mittel höher liegen als nach fünf Minuten, ist für eine Screeningmethode zum Ausschluß von GH-Mangel ohne Bedeutung. Wichtig ist es, einen Anstieg über 5 ng/ml zu erreichen. Bei zwei Kindern lagen die GH-Konzentrationen nach zehn Minuten unter 5 ng/ml, obwohl der Fünf-Minuten-Wert einen ausreichenden Anstieg bot. Deshalb ist der Blutentnahme fünf Minuten nach Belastung der Vorzug zu geben. Nicht erklärbar ist der steile Abfall bei Kind Nr. 6/15 und Kind Nr. 1/25 zehn Minuten nach Belastung. Diese Werte sprechen eher für ein Artefakt, zieht man die Halbwertszeit für GH von ca. 20 Minuten (47, 116) in Betracht. Ein erneuter Anstieg ist hingegen durchaus erklärbar, z. B. durch Angst vor der zu erwartenden nochmaligen Venenpunktion.

In Tabelle 8 ist die GH-Sekretion von Kindern ohne GH-Mangel in Bezug auf Geschlecht und geschlechtliche Entwicklung wiedergegeben. Im Gegensatz zur Meinung vieler Autoren (32, 37, 64, 101), die bei pubertären Kindern höhere GH-Spiegel als bei präpubertären Kindern fanden, konnten wir keinen Unterschied in der GH-Ausschüttung zwischen diesen beiden Gruppen feststellen. Überraschend war weiterhin, daß die pubertären Mädchen im Mittel niedrigere GH-Spiegel ($p = 0,1$) als die präpubertären und pubertären Buben nach Belastung aufwiesen. Aus der Literatur ist bekannt, daß Östrogene die GH-Sekretion nach körperlicher Belastung sowie nach anderen Provokationstesten erhöhen (3, 35, 92, 93).

Eine Erklärung für unsere Ergebnisse könnte darin gefunden werden, daß die hier mit einbezogenen Spätentwickler, mit für ihr

Alter sicher niedrigen Östrogenwerten, den GH-Mittelwert der pubertären Mädchen herabsetzten. Diese Hypothese wird durch den Vergleich zwischen Kindern mit KEV und familiärem Minderwuchs unterstützt. So lag der GH-Mittelwert nach Belastung bei präpubertären Kindern mit KEV höher als bei den pubertären. Bei den Kindern mit familiärem Minderwuchs lag der GH-Mittelwert nach Belastung hingegen bei den pubertären Kindern höher als bei Präpubertären. Da wir jedoch keine Östrogenspiegel gemessen haben, ist ein Beweis hier nicht möglich. Einen von der Pubertät abhängigen Anstieg des GH nach verschiedenen Stimulationstesten berichten z. B. Frasier und Mitarbeiter (37) oder Kenny und Blizzard (111).

Vergleicht man die GH-Spiegel aller Buben mit denjenigen aller Mädchen, fällt weiterhin auf, daß die Spiegel bei Mädchen niedriger liegen als bei den Buben ($p = 0,1$). Dies dürfte dadurch bedingt sein, daß der tiefe Mittelwert der pubertären Mädchen den Mittelwert aller Mädchen herunterdrückt. Insgesamt betrachtet, sind die Unterschiede bezüglich der GH-Sekretion in Abhängigkeit von Geschlecht und geschlechtlicher Entwicklung nicht groß genug, um daraus endgültige Schlüsse zu ziehen. Es muß ferner betont werden, daß - da es sich bei dem von uns durchgeführten Belastungstest um ein Screening-Verfahren zum Ausschluß eines GH-Mangels handeln soll - uns primär interessiert, ob überhaupt eine GH-Sekretion stattfindet, und nicht, ob die maximale GH-Ausschüttung erreicht wurde. Für letzteres müßten einheitliche Versuchsbedingungen festgelegt werden (Umdrehung der Pedale, Pedalhöhe, Wattzahl, Belastungszeit etc.). Exakte Aussagen über die unterschiedliche GH-Sekretion in Bezug auf Geschlecht und Entwicklungsstufe können somit von uns nicht gemacht werden. Adipöse Kinder wurden nicht gesondert berücksichtigt. Eine Adipositas führt bekanntlich zu verminderter GH-Sekretion (5, 17, 19, 20, 63, 114, 119, 127, 149). Von den 15 pubertären Mädchen wiesen fünf eine Adipositas auf und zeigten entsprechend niedrigere GH-Spiegel. Auch dies ist ein Faktor, der zu niedrigerem GH-Mittelwert bei pubertären Mädchen führt, denn von den restlichen 73 Kindern (alle Buben und alle präpubertären Mädchen) wiesen nur dreizehn eine Adipositas auf. Bei den insgesamt 18 adipösen Kindern lag der GH-Mittelwert nach Belastung

mit 5,3 ng/ml (Bereich 0,2 ng/ml bis 23,4 ng/ml, Median 4,9 ng/ml) signifikant niedriger als bei Normalgewichtigen, was die bisherigen Ergebnisse in der Literatur bestätigt.

Rheumatoide Arthritis geht in der Mehrzahl der Fälle mit Minderwuchs einher, selbst wenn die Patienten nicht mit Corticosteroiden behandelt wurden (13, 15, 124). Eine Therapie mit Glucocorticoiden kann darüber hinaus eine Wachstums- hemmung hervorrufen (117, 137, 148, 157). Die Meinung darüber, ob Corticosteroide die GH-Sekretion hemmen, gehen stark auseinander. Krieger und Mitarbeiter fanden, daß kurzfristige Gabe von Corticosteroiden mit einem normalen GH-Anstieg nach dem Einschlafen einherging (77). Bei langfristigen Gaben von Corticosteroiden beobachteten Root und Mitarbeiter (117) ebenfalls normale Sekretion von GH nach insulininduzierter Hypo- glykämie, Arginininfusion und Glukose. Allerdings war bei diesen Patienten nach kurzfristiger GH-Gabe der N-Retentionstest ähnlich wie bei GH-behandelten hypophysären Zwergen verändert und die Wachstumsrate kurzfristig acceleriert. Daher wurde eine Wachstums- hemmung durch Glucocorticoide über einen peri- pheren Antagonismus zu den Wachstums- Langzeit fördernden Akti- vitäten von GH postuliert.

Gacs und Mitarbeiter (40) berichteten sogar über höhere GH- Spiegel nach Arginininfusion bei corticoidbehandelten Patien- ten als bei der Kontrollgruppe. Es wurde daraufhin angenommen, daß Glucocorticoide möglicherweise einen direkten Einfluß auf die GH-Produktion in vivo ausüben, so wie es in vitro beschrie- ben wurde (8). Noch weitere Autoren bestätigten normale GH- Sekretion bei Patienten, die über längere Zeit NNR-Hormone er- hielten (101, 134, 137, 148). Im Gegensatz hierzu beobachteten zahlreiche andere Autoren zum Teil erhebliche GH-Suppression nach ITT (14, 24, 34, 57, 103) oder ein Verschwinden der wäh- rend 24 Stunden normalerweise auftretenden GH-Maxima (106, 147) nach Langzeitzufuhr von Glucocorticoiden.

Nach wiederholten ACTH-Gaben wurde ebenfalls über eine schlech- te Ansprechbarkeit des GH nach Provokation oder Schlaf berich- tet (21, 30, 76).

Von den zwölf von uns untersuchten Kindern (siehe Tab. 4 und Abb. 5) mit rheumatoider Arthritis stieg bei neun Kindern das GH nach Ergometrie sehr gut an. Dies entspricht den Resultaten, die wir bei den restlichen Kindern ohne GH-Mangel fanden. Von den drei Patienten mit rheumatoider Arthritis, die eine schlechte GH-Sekretion zeigten, erhielten zwei in den letzten Jahren keine Glucocorticoide mehr, so daß NNR-Hormone bei diesen Kindern für die unzureichende GH-Ausschüttung nicht verantwortlich gemacht werden können. Die Tatsache, daß neun von zehn Kindern, die zum Zeitpunkt der Untersuchung unter Glucocorticoid-Dauermedikation und in einem Fall zusätzlich unter ACTH-Behandlung standen, eine gute Ansprechbarkeit der GH-Sekretion auf körperliche Belastung zeigten, macht eine Störung im GH-Haushalt höchst unwahrscheinlich.

Im Einklang mit den Untersuchungen von Kaplan (74) zeigen unsere Ergebnisse, daß die GH-Werte bei nicht hypophysär bedingtem Minderwuchs keine signifikanten Unterschiede gegenüber denen normaler Kinder aufweisen. Weiterhin wurden von anderen Autoren über normale GH-Werte bei konstitutionellem Minderwuchs (39, 72, 127), small-for-date-Kindern (33, 49) und chromosomalen Anomalien (25, 123) berichtet.

5.3. Treppensteigen als Screeningtest zum Ausschluß eines Wachstumshormon-Mangels

Intensives Treppensteigen über zehn Minuten ist sicherlich eines der einfachsten Methoden zur Prüfung der GH-Reserven der Hypophyse. Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen, daß eine GH-Ausschüttung auf diese Weise zu provozieren ist. Wenn man jedoch bedenkt, daß sich nur bei weniger als 50 % der Kinder ein GH-Mangel mit Sicherheit ausschließen läßt, ist der Aufwand sowohl für den Untersucher wie auch für den Patienten nicht gerechtfertigt.

Daß bei so vielen Kindern die GH-Ausschüttung nicht relevant war, liegt zum einen wahrscheinlich an der ungenügenden Kooperation dieser Kinder, zum anderen daran, daß dieses Verfahren nicht der jeweiligen Leistungskapazität eines Kindes

anzupassen ist. Es liegt nahe, daß jüngere Kinder mehr Muskelkraft bei derselben Stufenhöhe aufbringen müssen als ältere Kinder. Wenn für die GH-Ausschüttung tatsächlich die geleistete Muskelkraft maßgebend ist, würde ein und dieselbe Stufenhöhe für verschiedene Altersgruppen zu verzerrten Ergebnissen führen. Eine exakte Beurteilung wäre nur möglich, wenn man in Abhängigkeit von Alter, Körpergewicht und Größe die Stufenhöhe und Steigfrequenz vorgeben würde. Es ist ferner bekannt, daß bei gut trainierten, besonders sportlichen Personen die GH-Ausschüttung nach Belastung geringer ist (10). Somit ist für viele wahrscheinlich das Maß der Belastung beim Treppensteigen zu gering.

Die unseren Resultaten widersprechenden Mitteilungen (11, 75), wonach rund 80 % der Kinder gute GH-Anstiege nach Treppensteigen aufwiesen, beruht vielleicht darauf, daß die Blutentnahmen erst 20 bis 25 Minuten nach Belastung erfolgten. Dagegen spricht aber, daß bei unseren Kindern, bei denen Blutentnahmen zusätzlich zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt wurden (siehe Tab. 11), in der Regel keine höheren GH-Spiegel festzustellen waren. Lediglich Kind Nr. 6 hatte nach zehn Minuten und Kind Nr. 16 nach 20 Minuten einen weiteren Anstieg. Um jedoch eine endgültige Aussage über den günstigsten Zeitpunkt zur Blutentnahme nach Treppensteigen zu treffen, müßte ein größeres Kollektiv untersucht werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der Treppentest den Ergometrietest nicht ersetzen kann, daß jedoch in Ermangelung eines Fahrrad-Ergometers Treppensteigen als erstes Screeningverfahren zum Ausschluß eines GH-Mangels herangezogen werden könnte.

5.4. GH-Bestimmungen nach Schlaf als Screeningtest zum Ausschluß eines GH-Mangels

GH-Bestimmungen zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen ergaben, daß rund 56 % der gesunden Kinder einen hohen GH-Spiegel (über 5 ng/ml) aufwiesen. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt (27), daß bei Lagerung heparinisierten Blutes in

Raumtemperatur während den ersten zwei Stunden mit einer Veränderung des radioimmunologisch aktiven GH zu rechnen ist. Die durchschnittliche Aktivitätsabnahme betrug dabei ca. 21 %. In den weiteren vier Stunden konnte keine GH-Aktivitätsabnahme festgestellt werden. Da das von uns abgenommene Blut während einer Nacht bei Raumtemperatur lagerte, ist mit einer Aktivitätsabnahme des GH von mindestens 20 % zu rechnen. Zieht man zu jedem gemessenen GH-Wert jeweils 20 % hinzu, ergibt sich, daß sogar rund 78 % der Kinder nach Schlafbeginn einen GH-Spiegel von über 5 ng/ml aufweisen.

Unsere Ergebnisse stimmen somit mit denen Underwood und Mitarbeiter (145) überein und bestätigen, daß der günstige Zeitpunkt zur Blutentnahme auch ohne Hilfe von elektroencephalographischer Ableitung wahrgenommen werden kann (49, 85).

GH-Bestimmungen nach Schlaf als Screeningtest zum Ausschluß eines GH-Mangels stellt somit eine noch einfachere Methode dar als der Ergometrietest oder das Treppensteigen. Eine einmalige Venenpunktion führt sicher nicht zu einer nennenswerten Erhöhung des GH im Plasma (60, 86). Auch ist das Beisein eines Arztes nicht erforderlich. Bei GH-Werten unter 5 ng/ml sollte ein weiterer Stimulationstest herangezogen werden. Falsch negative Ergebnisse sind folgendermaßen zu erklären: Da sich der Eintritt des "slow wave" Schlafes nicht klinisch manifestiert (61, 69), ist es gut möglich, daß dieses Schlafstadium und damit die maximale GH-Sekretion nicht erfaßt wird. Manchmal ist es auch schwierig, genau zu sagen, wann das Kind eingeschlafen ist, so daß ein exakter Zeitpunkt zur Blutentnahme nicht festgelegt werden kann. Bei den von uns gemessenen GH-Spiegeln handelt es sich folglich in den meisten Fällen sicher nicht um die maximal erreichten Spiegel nach "slow wave" Schlaf. Auf diese Weise findet unser relativ niedriger GH-Mittelwert von 6,5 ng/ml im Vergleich zu anderen Autoren (26, 108) Erklärung. Vergleicht man jedoch die GH-Werte zwischen normalen Kindern und denen mit hypophysärem Minderwuchs, so ergibt sich ein hoch signifikanter Unterschied ($p = 0,0001$).

5.5. GH-Haushalt und GH-Provokation bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie

Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, daß körperliche Belastungsteste bei muskeldystrophischen Kindern nicht brauchbar sind, um einen GH-Mangel mit Sicherheit auszuschließen. Da es jedoch bei manchen Patienten zu einem GH-Anstieg nach Treppenbelastung sowie nach Ergometrie kam, ist ein GH-Mangel eher unwahrscheinlich. Es ist anzunehmen, daß die geleistete Arbeit wegen der unzureichenden Muskelkraft zu gering ist und deshalb nicht ausreicht, um eine normale GH-Sekretion zu provozieren. Von den fünf Patienten, die sich dem Ergometrietest unterzogen, zeigte nur ein Kind, nämlich das einzige, welches eine Belastung mit 0,5 Watt pro kg Körpergewicht standhielt, einen guten GH-Anstieg. Die vier anderen Kinder wurden nur mit 0 bis 0,3 Watt pro kg Körpergewicht belastet. Dieses Kollektiv ist zu klein, um einen eindeutigen Rückschluß zu ziehen. Es zeigt jedoch, daß eine GH-Sekretion nach Belastung stattfinden kann. Bei den 13 Patienten, die imstande waren, während zehn Minuten Stufen herauf und herunter zu laufen, zeigten vier einen ausreichenden GH-Anstieg, bei weiteren zwei war eine deutliche GH-Anstiegstendenz festzustellen. Da die geleistete Arbeit bei diesem Test nicht objektiv gemessen werden kann, bleibt die Frage offen, ob die Belastung denjenigen Grad erreichte, der zur GH-Ausschüttung aus der Hypophyse notwendig ist. Nur ein Patient lag mit seinen GH-Werten über den GH-Mittelwerten muskelsunder Kinder. Wegen der fortgeschrittenen Erkrankung erfolgte das Treppensteigen bei den muskeldystrophischen Kindern wesentlich langsamer als bei den Muskelgesunden. Beide Gruppen wurden jedoch angehalten, so schnell wie möglich zu laufen, so daß es für beide eine körperliche Anstrengung zur Folge hatte.

Wie man aus den Ergebnissen bei muskelsunden Kindern ohne GH-Mangel schließen kann, ist der Treppentest keine sehr zuverlässige Methode zum Ausschluß eines GH-Mangels. Besteht zusätzlich eine Muskelerkrankung, so wird dieser Test unbrauchbar.

Durch intensive krankengymnastische Übungen bei Kindern mit progressiver Muskeldystrophie konnte bei keinem dieser Patienten eine GH-Sekretion erzielt werden. Allerdings fehlt eine entsprechende Kontrollgruppe, so daß über diese Art der körperlichen Belastung keine weitere Aussage gemacht werden kann.

Wenn auch die GH-Sekretion nach körperlicher Belastung, zumindest bei den meisten Patienten mit progressiver Muskeldystrophie, vermindert ist, so können wir doch sagen, daß eine hypophysäre Insuffizienz nicht vorliegt. Diesen Beweis konnten wir durch Messung von hohen, nächtlichen GH-Spiegeln erbringen. Die gemessenen GH-Werte zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen zeigten im Vergleich zu den muskelsunden Kindern ohne GH-Mangel keinen signifikanten Unterschied. Ob es bei muskeldystrophen Kindern während des Tages zu spontanen GH-Ausschüttungen kommt, wie es bei gesunden Kindern der Fall ist (9, 115), ist bisher nicht untersucht worden. Nachdem aber der physiologische Reiz-Schlaf und die pharmakologischen Teste wie ITT und Arginininfusion (121, 122) eine normale GH-Sekretion provozieren, ist ein GH-Mangel ausgeschlossen. Eine geringe Erhöhung der Plasma-GH-Spiegel nach Gabe von humanem GH führt zu einer Verminderung der GH-Sekretion nach insulininduzierter Hypoglykämie (1). Eine Therapie der progressiven Muskeldystrophie mit geringen Dosen von humanem GH (4) würde somit zu einer Suppression der Hypophyse führen. Es ist bekannt, daß bei hypophysären Zwergen eine Therapie mit humanem GH zu einer Zunahme der Muskelzellzahl zur Folge hat (18), doch es ist fraglich, ob dies auch der Fall ist, wenn ein normaler GH-Haushalt besteht.

Gegen eine Therapie mit GH spricht weiterhin die Beobachtung von Rudman und Mitarbeiter (122), wonach es bei sieben Kindern mit progressiver Muskeldystrophie Typ Duchenne nach Gabe des normalerweise anabol-wirkenden GH zu einer katabolen Stoffwechsellage kam. Unter diesen Umständen sollte von einer Therapie der progressiven Muskeldystrophie mit humanem GH abgesehen werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 82 minderwüchsigen Kindern und bei 22 normal gewachsenen Kindern wurde GH vor und nach Ergometrie bestimmt. Auf einem einfachen Fahrrad-Ergometer wurde eine Leistung von 2 Watt pro kg Körpergewicht während zehn Minuten gefordert. Der mittlere GH-Gehalt im Serum fünf Minuten nach der Belastung betrug bei familiärem Minderwuchs (n = 25)

10,5 ng/ml (Bereich 0,6 ng/ml - 31,5 ng/ml)

bei konstitutioneller Entwicklungsverzögerung (n = 31)

10,3 ng/ml (Bereich 0,45 ng/ml - 33,3 ng/ml)

bei Small-for-date-Kindern (n = 8)

9,4 ng/ml (Bereich 3,0 ng/ml - 19,2 ng/ml)

bei rheumatoider Arthritis und Minderwuchs (n = 12)

12,6 ng/ml (Bereich 0,2 ng/ml - 29,1 ng/ml)

bei hypophysärem Minderwuchs (n = 6)

0,9 ng/ml (Bereich 0 ng/ml - 3,0 ng/ml)

bei normal gewachsenen Kindern (n = 22)

12,9 ng/ml (Bereich 0,3 ng/ml - 38,4 ng/ml).

Diese Gruppen wurden nach vorher genau definierten klinischen Gesichtspunkten gebildet.

Die GH-Nüchternwerte vor Belastung schwankten bei Kindern ohne GH-Mangel zwischen 0 und 28 ng/ml (Mittelwert 2,9 ng/ml), bei den Kindern mit hypophysärem Minderwuchs zwischen 0 und 1,2 ng/ml (Mittelwert 0,4 ng/ml).

Der Vergleich zwischen den einzelnen Gruppen minderwüchsiger Kinder ohne GH-Mangel und den normal großen Kindern ergab keinen signifikanten Unterschied der GH-Konzentrationen weder unmittelbar vor noch fünf Minuten nach Ergometrie. Hingegen zeigten die Kinder mit hypophysärem Minderwuchs nach Belastung signifikant niedrigere GH-Spiegel als normale Kinder.

Zwischen den Blutentnahmen fünf Minuten oder zehn Minuten nach Ergometrie, die bei 23 Kindern ohne GH-Mangel durchgeführt werden konnten, ließ sich kein wesentlicher Unterschied der GH-Konzentration im Serum feststellen. Wegen des frühzeitigen An-

stieges nach der von uns gewählten Belastung empfiehlt sich jedoch die Blutentnahme zum erstgenannten Zeitpunkt. Von den 98 Kindern ohne GH-Mangel kam es nach körperlicher Belastung mit dem Fahrrad-Ergometer bei 77,5 % zu einem GH-Anstieg auf ≥ 5 ng/ml. Somit kann der Ergometrietest als einfaches und brauchbares Screening-Verfahren zum Ausschluß eines GH-Mangels angesehen werden.

Bei 366 Kindern mit Minderwuchs unterschiedlicher Ätiologie, bei denen jedoch ein GH-Mangel klinisch (normale Wachstumsrate) oder durch einen Provokationstest (ITT, Arginininfusion, Ergometrietest, Schlaf) ausgeschlossen wurde, erfolgten GH-Bestimmungen im Serum vor und fünf Minuten nach schnellem Her- auf- und Herunterlaufen der Stufen eines Stockwerkes während zehn Minuten. Von diesen Kindern erreichten rund 49 % einen GH-Wert von ≥ 5 ng/ml. Im Mittel betrug der GH-Gehalt im Serum vor dieser Belastung 3,1 ng/ml (Bereich 0 - 28 ng/ml) und nach Belastung 6,0 ng/ml (Bereich 0 - 41,1 ng/ml). Bei 17 Kindern mit hypophysärem Minderwuchs (Diagnose durch mindestens zwei Provokationsteste gesichert) lag der GH-Spiegel nüchtern im Mittel bei 0,5 ng/ml (Bereich 0 - 2,5 ng/ml) und nach Trep-penbelastung bei 0,6 ng/ml (Bereich 0 - 3,2 ng/ml).

Somit kann der Treppentest zwar den Ergometrietest nicht ersetzen, er könnte jedoch, in Ermangelung eines Fahrrad-Ergometers, als Screening-Verfahren zum Ausschluß eines GH-Mangels herangezogen werden.

GH-Bestimmungen zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen wurden bei 27 Kindern durchgeführt, welche aus verschiedenen Gründen einer stationären Behandlung bedurften, bei denen zuvor aber ein GH-Mangel ausgeschlossen werden konnte. Die mittlere GH-Konzentration lag bei diesem "Normalkollektiv" bei 6,5 ng/ml (Bereich 0,75 - 24,6 ng/ml). 56 % wiesen einen GH-Spiegel über 5 ng/ml auf. Berücksichtigt man die Aktivitätsabnahme des GH von ca. 20 % (Lagerung des Blutes bei Raumtemperatur über Nacht), so lagen die nächtlichen GH-Spiegel sogar bei 78 % der Kinder über 5 ng/ml.

Die mittlere Konzentration an GH bei acht Kindern mit hypophysärem Minderwuchs betrug 45 bis 120 Minuten nach dem Einschlafen 0,6 ng/ml (Bereich 0 - 1,7 ng/ml). Die Unterschiede der GH-Konzentrationen nach Schlaf zwischen Kindern mit und Kindern ohne GH-Mangel waren hochsignifikant. Vergleicht man die Ergebnisse von GH-Bestimmungen nach ITT, Ergometrie und Schlaf bei Kindern ohne GH-Mangel, so zeigt sich, daß alle drei Tests eine ähnlich gute Aussagekraft besitzen. Wenn auch bei verschiedenen Kollektiven, so wurden GH-Spiegel über 5 ng/ml nach dem ITT bei 81,5 %, nach dem Ergometrietest bei 77,5 % und nach Schlaf bei 78 % der Kinder gemessen.

Bei den meisten Kindern mit progressiver Muskeldystrophie führte eine körperliche Belastung nicht zu einem ausreichenden GH-Anstieg. So zeigten von fünf Kindern nach Ergometrie nur eines, von 13 Kindern nach Treppensteigen nur vier und von fünf Kindern nach krankengymnastischen Übungen, die zu körperlicher Anstrengung führen sollten, keines GH-Werte über 5 ng/ml. Dagegen ergab sich bei diesen Patienten im Vergleich zu Kindern ohne GH-Mangel kein signifikanter Unterschied der gemessenen GH-Konzentration zwischen 45 und 120 Minuten nach dem Einschlafen. Der Mittelwert betrug 6,3 ng/ml.

Die Tatsache, daß die Kinder mit progressiver Muskeldystrophie eine verminderte GH-Ausschüttung nach körperlicher Belastung aufweisen, obwohl sie, wie es die GH-Nacht-Werte zeigen, eine normale Fähigkeit zur GH-Sekretion besitzen, deutet darauf hin, daß effektive Muskelarbeit zur GH-Ausschüttung nach körperlicher Belastung notwendig ist, und daß diese Sekretion nicht allein auf einer Leistungsstreß-Situation beruhen kann.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abrams, R.L., Grumbach, M.M., Kaplan, S.L.:
The effect of administration of human growth hormone on the plasma growth hormone, cortisol, glucose and free fatty acids response to insulin: evidence of growth hormone autoregulation in man.
J. Clin. Invest. 50, 940 (1971)
2. Alford, F.P., Baker, H.W.G., Burger, H.G., die Kretser, D.M., Hudson, B., Johns, M.W., Masterton, J.P., Patel, Y.C., Rennie, G.C.:
Temporal patterns of integrated plasma hormone levels during sleep and wakefulness. I. Thyroid stimulating hormone, growth hormone and cortisol.
J. Clin. Endocr. 37, 841 (1973)
3. Bacon, G.E., Lowry, G.H., Knoller, M.:
Comparison of arginine and diethylstilbestrol as a means of provoking growth hormone secretion.
J. Pediatr. 75, 385 (1969)
4. Beckmann, R.:
Somatotropin bei progressiver Muskeldystrophie (Duchenne).
Dtsch. med. Wschr. 99, 2481 (1974)
5. Bell, J.P., Donald, R.A., Espiner, E.A.:
Pituitary response to insulin induced hypoglycemia in obese subjects before and after fasting.
J. Clin. Endocr. 31, 546 (1970)
6. Best, J., Catt, K.J., Burger, H.G.:
Non specificity of arginine infusion as a test for growth hormone secretion.
Lancet II, 124 (1968)
7. Boyd, A.E., Labowitz, H.E., Pfeiffer, J.B.:
Stimulation of human growth hormone secretion by L-Dopa.
New Engl. J. Med. 283, 1425 (1970)
8. Bridson, W.E., Kohler, P.O.:
Cortisol stimulation of growth hormone production by human pituitary tissue in culture.
J. Clin. Endocr. 30, 538 (1970)
9. Buckler, J.M.H.:
Spontaneous variations in serum growth hormone levels
Acta endocr. (Kbh.) 65, 342 (1970)
10. Buckler, J.M.H.:
Exercise as a screening test for growth hormone release.
Acta endocr. 69, 219 (1972)

11. Buckler, J.M.H.:

The relationship between changes in plasma growth hormone and body temperature occurring with exercise in man.
Biomedicine (Paris) 19, 193 (1973)

12. Buckler, J.M.H.:

Plasma growth hormone response to exercise as a diagnostic aid.
Arch. Dis. Childh. 48, 565 (1973)

13. Butenandt, O., Eder, R., Clados-Kelch, A.:

Wachstumshormonbestimmungen bei Kindern mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom.
Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 4, 47 (1976)

14. Butenandt, O., Kelch, A., Rafmann, E.:

Growth hormone studies in patients with rheumatoid arthritis with or without glucocorticoid therapy.
Z. Kinderheilk. 118, 53 (1974)

15. Butenandt, O., Knorr, D., Stoeber E.:

Die Ursachen der Wachstumshemmung bei der rheumatoiden Arthritis (primär chronischen Polyarthrititis) im Kindesalter.
Z. Rheumaforsch. 21, 280 (1962)

16. Cain, J.P., Williams, G.H., Dluhy, R.G.:

Glucagon-initiated human growth hormone release: a comparative study.
Can. Med. Assoc. J. 107, 617 (1972)

17. Carnelutti, M., del Guericco, M.J., Chiumello, G.:

Influence of growth hormone on the pathogenesis of obesity in children.
J. Pediat. 77, 285 (1970)

18. Cheek, D.B., Brasel, J.A., Elliott, D., Scott, R.:

Muscle cell size and number in normal children and in dwarfs (pituitary, cretins and primordial) before and after treatment.
Bull. Hopkins Hosp. 119, 46 (1966)

19. Copinschi, G., Wegienka, L.G., Hone, S., Forsham, P.H.:

Effect of arginine on serum levels of insulin and growth hormone in obese subjects.
Metabolism. 16, 485 (1976)

20. Croughs, W., Schopman, W., Tiddens, H.A.:

Plasma growth hormone response to insulin induced hypoglycemia.
Helv. Pediat. Acta 23, 464 (1968)

21. Daly, J.R., Glass, D.:

Corticosteroid and growth hormone response to hypoglycemia in patients on long-term treatment with corticotrophin.
Lancet I, 476 (1971)

22. Daughaday, W.H., Peake, G.T., Machlin, L.J.:

Assay of the growth hormone releasing factor, in J. Meites (Edit.): Hypophysiotropic hormones of the hypothalamus: assay and chemistry. Williams & Wilking Co., Baltimore 1970

23. Dement, W., Kleitman, N.:
Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming.
Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 9, 673 (1957)
24. Demura, R., Demura, H., Jino, M., Nunokawa, T., Miura, K.:
Plasma growth hormone and plasma 11-OHCS in corticosteroid-treated patients.
Tohoku J. exp. Med. 100, 85 (1970)
25. Donaldson, C.L., Wegienka, L.C., Miller, D., Forsham, P.H.:
Growth hormone studies in Turners syndrome.
J. Clin. Endocr. 28, 383 (1968)
26. Eastmann, C., J., Lazarus, L.:
Growth hormone release during sleep in growth retarded children.
Arch. Dis. Childh. 48, 502 (1973)
27. Eder, R.:
Wachstumshormonbestimmung über 24 Stunden bei für ihr Alter zu kleinen präpubertären und für ihr Alter zu großen pubertären Kindern.
Inaug. Diss. München 1974
28. Erikson, B.O., Persson, B., Thorell, J.:
The effect of repeated prolonged exercise on plasma growth hormone, insulin, glucose, free fatty acids, glycerol, lactate and -hydroxybutyric acid in 13-year-old boys and in adults.
Acta paediat. scand. Suppl. 217, 142 (1971)
29. Erikson, B.O., Thorell, J.:
The effect of two different types of maximal exercise on the plasma level of growth hormone in 13-year-old boys.
Acta paediat. belg. 28, Suppl. 274 (1974)
30. Evans, J.I., Glass, D., Daly, J.R., Mc Lean, A.W.:
The effect of Zn-Tetracosactrin on growth hormone release during sleep.
J. Clin. Endocr. 36, 36 (1973)
31. Fendel, H.:
Das Carpogramm als Hilfsmittel bei der Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen im Kindesalter.
Mschr. Kinderheilk. 113, 285 (1965)
32. Finkelstein, J.W., Roffwarg, H.P., Boyar, R.M., Kream, J., Hellman, L.:
Age related change in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormone.
J. Clin. Endocr. 35, 665 (1972)
33. Foley, T.P. Jr., Thompson, R.G., Shaw, M., Baghdassarian, A., Nissley, S.P., Blizzard, R.M.:
Growth responses to human growth hormone in patients with intra-uterine growth retardation.
J. Pediat. 84, 635 (1974)

34. Frantz, A.G., Rabkin, M.T.:
Human growth hormone: Clinical measurement response to hypoglycemia and suppression by corticosteroids
New Eng. J. Med. 271, 1375 (1964)
35. Frantz, A.G. and Rabkin, M.T.:
Effects of estrogen and sex difference on secretion of human growth hormone.
J. Clin. Endocr. 25, 1470-1480 (1965)
36. Frasier, S.D.:
The serum growth hormone response to hypoglycemia in dwarfism.
J. Pediat. 71, 625 (1967)
37. Frasier, S.D., Hilburn, J.M., Smith, F.G.:
Effect of adolescence on the serum growth hormone response to hypoglycemia.
J. Pediat. 77, 465 (1970)
38. Frisch, H., Waldhäusl, W., Rath, F.:
Diagnostische Verwertbarkeit der Insulin-Arginin- u. Glucagonbelastung für die Feststellung eines Wachstumshormonmangels bei minderwüchsigen Kindern.
Paediatric und Pädologie 7, 162 (1972)
39. Frohmann, L.A., Aceto, T. Jr., McGillivray, M.H.:
Studies of growth hormone secretion in children: normal, hypopituitary and constitutionally delayed.
J. Clin. Endocr. 27, 1409 (1967)
40. Gacs, G., Kun, E., Czirbesz, Zs.:
Growth hormone secretion in children during corticosteroid treatment. Responses to Arginin.
Horm. Metab. Res. 5, 106 (1973)
41. Gagliardino, J.J., Bailey, J.D., Martin, M.M.:
Effect of vasopressin on serum levels of growth hormone.
Lancet 1, 1357 (1967)
42. Garlaschi, C., del Guercio, M.J., di Natale, Caccamo, A., Chnmello, G.:
Muscular exertion: A test of pituitary function in children.
Acta Paed. Scand. 64, 752 (1975)
43. Geisen, K., Meder, R.:
Effekt von Wärme auf das Wachstumshormon bei Menschen.
Z. Kinderheilkunde 106, 308 (1969)
44. Girard, J., Stahl, M., Bühler, U.:
Stimulierung der Wachstumshormonsekretion bei Kindern unter ACTH-Belastung.
Schweiz. med. Wschr. 101, 930-932 (1971)
45. Glick, S.M.:
Normal and abnormal secretion of growth hormone.
Am. New York Acad. Sci 148, 471 (1968)

46. Glick, S.M., Roth, J., Yalow, R.S., Berson, S.A.:
Immunoassay of human growth hormone in plasma.
Nature (Lond.) 199, 784 (1963)
47. Glick, S.M., Roth, J., Lonergan, E.T.:
Survival of endogeneous human growth hormone in plasma.
J. Clin. Endocr. 24, 501 (1964)
48. Glick, S.M., Roth, J., Berson, S.A.:
The regulation of growth hormone secretion. Recent Progr.
Hormone Res. 21, 241 (1965)
49. Gotlin, R.W., Mace, J.W., Silver, H.K.:
Raised nyctohemeral (night and day) growth hormone levels in
conditions with primordial short stature.
Lancet I, 626 (1971)
50. Grant, D.B., Jackson, D., Raiti, S., Clayton, B.E.:
Comparison of serum growth hormone levels after bovril and
insulin stimulation.
Arch. Dis. Childh. 45, 544 (1970)
51. Greenwood, F.C., Landon, J.:
Growth hormone secretion in response to stress in man.
Nature (Lond.) 210, 540 (1966)
52. Greenwood, F.C., Hunter, W.M., Marrian, V.:
Growth hormone levels in children and adolescents.
Brit. med. J. 25 : I 1964
53. Greenwood, F.C., Landon, J., Stamp, T.C.B.:
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone
response to insulin.
J. Clin. Invest. 45, 429 (1966)
54. Greulich, W.W., Pyle, S.I.:
Radiographic atlas of skeletal development of the hand and
wrist.
2 nd. edit. reprint. Stanford University Press Stanford Calif.
(1970)
55. Hansen, A.P.:
The effect of adrenergic receptor blockade on the exercise-
induced serum growth hormone rise in normals and juvenile
diabetics.
J. Clin. Endocr. 33, 807 (1971)
56. Hartog, M., Fraser, R.:
The immunological assay of human growth hormone in human serum.
J. Endocr. 22, 101 (1961)
57. Hartog, M., Grafaar, M.A., Fraser, R.:
Effect of corticosteroids on serum growth hormone.
Lancet II, 376 (1964)

58. Hartog, M., Havel, R.J., Copinschi, G., Earll, J.L.:
The relationship between changes in serum levels of mobilization of fat during exercise in man.
Q. J. Exp. Physiolog. Med. Sci. 52, 86 (1967)
59. Hayek, A., Crawford, J.D.:
L-Dopa and pituitary secretion.
J. Clin. Endocr. 34, 765 (1972)
60. Helge, H., Weber, B., Quabbe, H.J.:
Growth hormone release and venepuncture.
Lancet I, 204 (1969)
61. Henrichs, I., Illig, R., Hecker, A.:
Wachstumshormonkonzentration während des ersten tiefen Nachtschlafes (EEG-Stadien D und E) bei 20 Kindern mit normalem Wachstum.
Helv. Pediat. Acta 26, 649 (1971)
62. Honda, Y., Takahashi, K., Takahashi, S., Azumi, K., Irie, M., Sakuma, M., Tsushima, T., Shizume, K.:
Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects.
J. Clin. Endocr. 29, 20 (1969)
63. Hunter, W.M., Friend, J.A.R., Strong, J.A.:
The diurnal pattern of plasma growth hormone concentration in adults.
J. Endocr. 34, 139 (1966)
64. Hunter, W.M., Greenwood, F.C.:
A radioimmuno-electrophoretic assay for human growth hormone.
Biochemical J. 91, 43 (1964)
65. Hunter, W.M., Rigal, W.M.:
The diurnal patterns of plasma growth hormone concentration in children and adolescents.
J. Endocr. 34, 147 (1966)
66. Hunter, W.M., Wolfsdorf, T., Farquar, J.W., Rigal, W.M.:
Screening tests for growth hormone deficiency in dwarfism.
Lancet II, 1271 (1967)
67. Hutschings, J.J., Escamilla, R.F., Li, C.H., Forsham, P.H.:
Li growth hormone administration in gonadal dysgenesis.
Amer. J. Dis. Child. 109, 318 (1965)
68. Illig, R.:
Wachstumshormonuntersuchungen bei 225 Kindern mit Minderwuchs.
Schweiz. Med. Wschr. 102, 760 (1972)
69. Illig, R., Stahl, M., Henrichs, I., Hecker, A.:
Growth hormone release during slow wave sleep.
Helv. Paed. Acta 26, 665 (1971)

70. Imura, H., Nakai, S., Matsukura, S., Matsuyama, H.:
Effect of intravenous infusion of L-Dopa on plasma growth hormone levels in man.
Horm. Metab. Res. 5, 41 (1973)
71. Joss, E.E., Zuppinger, K.A.:
The significance of intermediate plasma growth hormone levels in growth retarded children.
J. Pediat. 81, 1092 (1972)
72. Joss, E.E., Zuppinger, K.A.:
Stunted growth: Diagnosis and differential diagnosis in the outpatient.
J. Pediatrician 2, 135 (1973)
73. Joss, E.E., Zuppinger, K.A., Zahnd, G.R.:
Diagnostic procedures in hypopituitary dwarfism. I. Evaluation of growth hormone deficiency: Plasma growth hormone response to insulin induced hypoglycemia, effect of human growth hormone on nitrogen retention, insulin-tolerance-test and growth velocity.
Helv. Pediat. Acta 25, 371 (1970)
74. Kaplan, S.L., Abrams, C.A.L., Bell, J.J., Conte, F.A., Grumbach, M.M.:
Growth and growth hormone. I. Changes in serum level of growth hormone following hypoglycemia in 134 children with growth retardation.
Pediat. Res. 2, 43 (1968)
75. Keenan, B.S., Killmer, L.B., Sode, J.:
Growth hormone response to exercise: A test of pituitary function in children.
Pediatrics 50, 760 (1972)
76. Köbberling, J., v.z.Mühlen, A., Bachmann, A., Hesch, R.D.:
Impairment of arginine induced growth hormone release after three days treatment with depot-ACTH.
Acta endocr. 75, 683 (1974)
77. Krieger, D.T., Albin, J., Paget, S., Glick, S.M.:
Failure of suppression of nocturnal growth hormone rise by acute corticosteroid administration.
Horm. Metab. Res. 4, 463 (1972)
78. Kunita, H., Takebe, K., Nanagava, K., Sawano, S., Horinchi, Y.:
Effect of metyrapone on secretion of growth hormone in man.
J. Clin. Endocr. 31, 301 (1970)
79. Lacey, K.A., Hewison, A., Parkin, J.M.:
Exercise as a screening test for growth hormone deficiency in children.
Arch. Dis. Childh. 48, 508 (1973)
80. Lal, S., De La Vega, Ch.E., Sourkes, T.L., Friesen, H.G.:
Effect of apomorphine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels in human serum.
J. Clin. Endocr. 37, 719 (1973)

81. Laron, Z., Josefsberg, Z., Daron, M.:
Effect of L-Dopa on the secretion of plasma growth hormone in children and adolescents.
Clin. Endocrin. 2, 1 (1973)
82. Lucke, C., Glick, S.M.:
Experimental modification of the sleep-induced peak of growth hormone secretion.
J. Clin. Endocr. 32, 729 (1971)
83. Lucke, C., Höffken, B., Morgner, K.D.:
L-Dopa induced growth hormone secretion, comparison with insulin tolerance test, arginine infusion and sleep induced growth hormone secretion.
Acta endocrinol. 77, 241 (1974)
84. Maany, I., Frazer, A., Mendels, J.:
Apomorphine: Effect on growth hormone.
J. Clin. Endocr. 40, 162 (1975)
85. Mace, J.W., Gotlin, R.W., Beck, P.:
Sleep related human growth hormone release: a test of physiologic growth hormone secretion in children.
J. Clin. Endocr. 34, 339 (1972)
86. Mace, J.W., Gotlin, R.W., Sassin, J.F., Parker, D.C., Rossman, L.G.:
Usefulness of post sleep human growth hormone release as a test of physiologic growth hormone secretion.
J. Clin. Endocr. 31, 225 (1970)
87. Malacara, J.M., Valverde, R.C., Reichlin, S. et al.:
Elevation of plasma radioimmunoassayable growth hormone in the rat induced by porcine hypothalamic extract.
Endocrinology 91, 1189 (1972)
88. Marshall, W.A.:
Evaluation of growth rate in height over periods of less than one year.
Arch. Dis. Childh. 46, 414 (1971)
89. Martin, J.B.:
Neural regulation of growth hormone secretion.
New Engl. J. Med. 228, 1384 (1973)
90. Martin, L.G., Clark, J.W., Connor, T.B.:
Growth hormone secretion enhanced by androgens.
J. Clin. Endocr. 28, 425 (1968)
91. Meder, R., Geisen, K.:
Untersuchungen zur wärmeinduzierten STH-Sekretion beim Menschen.
Z. Kinderheilkunde 108, 297 (1970)
92. Merimee, T.J., Burgess, J.A., Rabinowitz, D.:
Sex-determined variation in serum insulin and growth hormone response to amino acid stimulation.
J. Clin. Endocr. 26, 791 (1966)

93. Merimee, T.J., Fineberg, S.E.:
Studies of the sex based variations of human growth hormone secretion.
J. Clin. Endocr. 33, 896 (1971)
94. Merimee, T.J., Lillicarp, D.A., Rabinowitz, D.:
Effect of arginine on serum levels on human growth hormone.
Lancet II, 668 (1965)
95. Merimee, T.J., Rabinowitz, D., Riggs, L., Burgess, J.A., Rimoin, D.L., Mc Kusick, V.A.:
Plasma growth hormone after arginine infusion.
New Engl. J. Med. 276, 434 (1967)
96. Meyer, K.D., Knobil, E.:
Growth hormone secretion in the unanesthetized rhesus monkey in response to noxious stimuli.
Endocrinology 80, 163 (1967)
97. Mitchell, M.L., Byrne, M.J., Sanchez, Y., Sawin, C.T.:
Detection of growth hormone deficiency. The glucagon stimulation test.
New Engl. J. Med. 282, 539 (1970)
98. Mitchell, M.L., Byrne, M.J., Silver, J.:
Growth hormone release by Glucagon.
Lancet I, 289 (1969)
99. Mitchell, M.L., Suvunrungrasi, P., Sawin, C.T.:
Effect of Propranolol on the response of serum growth hormone to glucagon.
J. Clin. Endocr. 32, 470 (1971)
100. Morgner, K.D., Stendel, A., Beisenherz, W., Hermann, J., Kley, H.K., Krüskemper, H.L., v.z.Mühlen, A., Zeidler, U.:
Minderwuchs infolge Mangels an TRH und GRF.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 539 (1973)
101. Morris, H.G., Jorgensen, J.R.:
Circadian pattern of plasma growth hormone concentration in children.
Cli. Res. 16, 148 (1968)
102. Morris, H.G., Jorgensen, J.R., Jenkins, S.A.:
Plasma growth hormone concentration in corticosteroid treated children.
J. Clin. Invest. 47, 427 (1968)
103. Nakagawa, K., Horinchi, Y., Mashimo, K.:
Responses of plasma growth hormone and corticosteroide to insulin and arginine with or without prior administration of dexamethasone.
J. Clin. Endocr. 29, 35 (1969)
104. Nilsson, K.O., Thorell, J.I.:
The effect of L-Dopa in the blood concentration of growth hormone, Thyrotrophin, gonadotrophins, cortisol and glucose in children with short stature.
Acta paed. Scand. 63, 812 (1974)

105. Oseid, S., Hermannsen, L.:
Hormonal and metabolic changes during and after prolonged muscular work in prepubertal boys.
Acta paediat. Scand., Suppl. 217, 147 (1971)
106. Pantelakis, S.N., Sinaniotis, C.A., Sbirakis, S., Ikkos, D., Doxiadis, S.A.:
Night and day growth hormone levels during treatment with corticosteroids and corticotrophin.
Arch. Dis. Child. 47, 605 (1972)
107. Parker, M.L., Hammond, J.M., Daughaday, W.H.:
The arginine provocative test: An aid in the Diagnosis of hyposomatotropism.
J. Clin. Endocr. 27, 1129 (1967)
108. Parker, D.C., Rossman, L.G.:
Human growth hormone release in sleep: nonsuppression by acute hyperglycemia.
J. Clin. Endocr. 32, 65 (1971)
109. Parker, D.C., Sassin, J.F., Mace, J.W., Gotlin, R.W., Rossman, L.G.:
Human growth hormone release during sleep: Electroencephalographic correlation.
J. Clin. Endocr. 29, 871 (1969)
110. Parks, J.S., Amrhein, J.A., Vaidya, V., Moshang, T., Bongiovanni, A.M.:
Growth hormone response to propranolol-glucagon stimulation: A comparison with other test of growth hormone reserve.
J. Clin. Endocr. 37, 85 (1973)
111. Penny, R., Blizzard, R.M.:
The possible influence of puberty on the release of growth hormone in three males with apparent isolated growth hormone deficiency.
J. Clin. Endocr. 34, 82 (1972)
112. Prader, A.:
Dwarfism, Hypopituitarism and growth hormone.
Arch. Dis. Childh. 42, 225 (1967)
113. Prader, A., Illig, R., Székely, J., Wagner, H.:
The effect of human growth hormone in hypopituitary dwarfism.
Arch. Dis. Childh. 39, 535 (1964)
114. Quabbe, H.J., Helge, H., Kubicki, S.:
Nocturnal growth hormone secretion: Correlation with sleeping EEG in adults and pattern in children and adolescents with non pituitary dwarfism, overgrowth and with obesity.
Acta Endocr. 67, 767 (1971)
115. Quabbe, H.J., Schilling, E., Helge, H.:
Pattern of growth hormone secretion during a 24 hour fast in normal adults.
J. Clin. Endocr. 26, 1173 (1966)

116. Refetoff, S., Sönksen, P.H.:
Disappearance rate of endogenous and exogenous human growth hormone in man.
J. Clin. Endocr. 30, 386 (1970)
117. Root, A.W., Bongiovanni, A.M., Eberlein, W.R.:
Studies of the secretion and metabolic effects of human growth hormone in children with glucocorticoid-induced growth retardation.
J. Pediat. 75, 826 (1969)
118. Root, A.W., Rosenfield, R.L., Bongiovanni, A.M., Eberlein, W.R.:
The plasma growth hormone response to insulin-induced hypoglycemia in children with retardation of growth.
Pediatrics 39, 844 (1967)
119. Roth, J., Glick, S.M., Yalow, R.S., Berson, S.A.:
Secretion of human growth hormone: Physiologic and experimental modification.
Metabolism 12, 577 (1963)
120. Roth, J., Glick, S.M., Yalow, R.S., Berson, S.A.:
Hypoglycemia: A potent stimulus to secretion of growth hormone.
Science 140, 987 (1963)
121. Rudman, D., Chyatte, S.B., Patterson, J.H., Gerron, G.G., O'Beirne, I., Jordan, A., Shavin, J.S.:
Metabolic effects of human growth hormone and of estrogens in boys with Duchenne muscular dystrophy.
J. Clin. Invest. 51, 1118 (1972)
122. Rudman, D., Chyatte, S.B., Patterson, J.H., Gibbas, D.L., Richardson, T.J., Awrich, A.E., Anthony, A.E., Bixler II, A.J.:
Quantitative studies on the responsiveness of human subjects to human growth hormone: Effects of endogenous growth hormone deficiency and the muscular dystrophies.
In: Advances in Human Growth Hormone Research. A symposium.
Baltimore, Md. Okt. 9-12, S. 877, 1973
123. Ruvalcava, R.H.A., Thuline, H.C., Kelly, V.C.:
Plasma growth hormone in patients with chromosomal anomalies.
Arch. Dis. Childh. 46, 307 (1972)
124. Sängner, L.:
Klinische Verlaufsuntersuchungen der Wachstumsretardierung von Kindern mit rheumatoider Arthritis und Still Syndrom.
Mschr. Kinderheilk. 122, 331 (1974)
125. Sassin, J.F., Parker, D.C., Johnson, L.C., Rossman, L.G., Mace, J.W., Gotlin, R.W.:
Effects of slow wave sleep deprivation on human growth hormone release in sleep: preliminary study.
Life Sci. (Oxford) 8, part I, 1299 (1969)

126. Sassin, J.F., Parker, D.C., Mace, J.W., Gotlin, R.W., Johnson, L.C., Rossman, L.G.:
Human growth hormone release: Relation to slow wave sleep and sleep-waking cycles.
Science 165, 513 (1969)
127. Sato, T., Inone, M., Masuyama, T., Suzuki, Y., Izumisawa, A., Taketani, T., Takata, I., Ishiguro, K., Nakajima, H.:
Simultaneous evaluation of the pituitary reserve of GH, TSH, ACTH and LH in children.
J. Clin. Endocr. 39, 595 (1974)
128. Schalch, D.S.:
The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man.
J. Lab. Clin. Med. 69, 256 (1967)
129. Schnure, J.J., Raskin, P., Lipman, R.L.:
Growth hormone secretion during sleep: Impairment in glucose tolerance and non suppressibility by hyperglycemia.
J. Clin. Endocr. 33, 234 (1971)
130. Schröder, K.E., Pfeiffer, E.F.:
Kurzdauernde Muskelarbeit als Stimulationstest der STH-Sekretion.
Münch. med. Wschr. 115, 454 (1973)
131. Schröder, K.E., Raptis, S., Beischer, W.:
Radioimmunologische Bestimmung von STH, Insulin und C-Peptid. Indikation, Funktionstests, Befundinterpretation.
Med. Welt 27, 1720 (1976)
132. Shanis, B.S., Moshang, T.:
Propranolol and exercise as a screening test for growth hormone deficiency.
Pediatrics 57, 712 (1976)
133. Sperling, M., Kenny, F., Drash, A.:
Arginine induced growth hormone response in children: Effect of age and puberty.
J. Pediat. 77, 462 (1970)
134. Stiel, J.N., Island, D.P., Liddle, G.W.:
Effect of glucocorticoids on plasma growth hormone in man.
Metabolism 19, 158 (1970)
135. Strauch, G., Pandos, P., Bricaire, H.:
Fructose induced growth hormone release.
J. Clin. Endocr. 32, 582 (1971)
136. Streeto, J.M.:
Late post-glucose rise in plasma growth hormone as a test of pituitary function.
J. Clin. Endocr. 31, 84 (1970)

137. Sturge, R.A., Beardwell, C., Hartog, M., Wright, D., Ansell, B.M.:
Cortisol and growth hormone secretion in relation to linear growth: Patients with Stills disease on different therapeutic regimens.
Brit. med. J. III, 547 (1970)
138. Sukkar, M.Y., Hunter, W.M., Passmore, R.:
Changes in plasma levels of insulin and growth hormone levels after a protein meal.
Lancet II, 1020 (1967)
139. Sutton, J.R., Young, J.D., Lazarus, L., Hickie, J.B., Makawytis, J.:
The hormonal response to physical exercise.
Aust. Ann. Med. 18, 84 (1969)
140. Takahashi, Y., Kipnis, D.M., Daughaday, W.H.:
Growth hormone secretion during sleep.
J. Clin. Invest. 47, 2079 (1968)
141. Tanner, J.M., Whitehouse, R.:
Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity and weight velocity and stages of puberty.
Arch. Dis. Childh. 51, 170 (1976)
142. Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Hughes, P.C.R., Vince, F.P.:
Effect of human growth hormone treatment for one to seven years on growth of one hundred children with growth hormone deficiency, low birth weight, inherited smallness, Turner's syndrome and other complaints.
Arch. Dis. Childh. 46, 745 (1971)
143. Tanner, J.M., Whitehouse, R.T., Takaishi, M.:
Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: I and II
Arch. Dis. Childh. 41, 454/613 (1966)
144. Tze, W.J., Guyda, H.J., Hoy, P.:
Provocative tests for growth hormone release.
J. Pediat. 565 (1976)
145. Underwood, L.E., Azumi, K., Viona, S.J., Van Wyk, J.J.:
Growth hormone levels during sleep in normal and growth hormone deficient children.
Pediatrics 48, 946 (1971)
146. Van der Laan, W.P., Parker, D.C., Rossman, L.G., Van der Laan, E.F.:
Implications of growth hormone in sleep.
Metabolism 19, 891 (1970)
147. Vasquez, A.M., Schutt-Aine, J., Drash, A.L., Kenny, F.M.:
Diurnal patterns of secretion of cortisol and growth hormone in normal adolescents, in patients with exogenous and endogenous Cushing syndrome, in patients with diabetes mellitus and in a fasting subject.
J. Pediat. 83, 578 (1973)

148. Ward, D.J., Hartog, M., Ansell, B.M.:
Corticosteroid-induced dwarfism in Still's disease treated with human growth hormone. Clinical and metabolic effects including hydroxyproline excretion in two cases.
Ann. rheum. Dis. 25, 416 (1966)
149. Weber, B.:
Untersuchungen über die Insulin- und STH-Sekretion bei adipösen und diabetischen Kindern mit Hilfe radioimmunologischer Methoden.
Mschr. Kinderheilk. 118, 220 (1970)
150. Weber, B., Helge, H., Quabbe, H.J.:
Glucagon-induced growth hormone release in children.
Acta Endocr. 65, 323 (1970)
151. Weldon, W.V., Gupta, S.K., Haymond, M.W., Pagliara, A.S., Jakobs, L.S., Daughaday, W.H.:
The use of L-Dopa in the diagnosis of hyposomatotropism in children.
J. Clin. Endocr. 36, 42 (1973)
152. Wieland, R.G., Hallberg, M.C., Zorn, E.M.:
Growth hormone response to intramuscular glucagon.
J. Clin. Endocr. 37, 329 (1973)
153. Yoshimura, M., Ochi, Y., Miyazaki, T., Shiomo, K., Hachiya, T.:
Effect of intravenous and oral administration of L-Dopa on human growth hormone and TSH release.
Endocr. japon. 19, 543 (1973)
154. Youlton, R., Kaplan, S.L., Grumbach, M.M.:
Growth and growth hormone. IV. Limitations of the growth hormone response to insulin and arginine and of the immunoreactive insulin response to arginine in the assessment of growth hormone deficiency in children.
Pediatrics 43, 989 (1969)
155. Zahnd, G.R., Nadeau, A., von Mühlendahl, K.E.:
Effect of corticotrophin on plasma levels of human growth hormone.
Lancet II, 1278 (1969)
156. Zir, L.M., Smith, R.A., Parker, D.C.:
Human growth hormone release in sleep: Effect of daytime exercise.
J. Clin. Endocr. 32, 662 (1971)
157. Zutshi, D.W., Friedman, M., Ansell, B.M.:
Corticotrophin therapie in juvenile chronic polyarthrititis (Still's disease) and effect on growth.
Arch. Dis. Childh. 46, 591 (1971)

Herrn Prof. Dr. O. Butenandt danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

Den Ärzten, Medizinisch-Technischen-Assistentinnen, Krankengymnastinnen und Schwestern der Universitäts-Kinderklinik München gebührt mein Dank für die hilfreiche Zusammenarbeit.

Dem Direktor der Bayerischen Landesschule für Körperbehinderte in München, Herrn Kalbhen, der betreuenden Ärztin, Frau Dr. von Foris sowie Frau Jarrar möchte ich meinen besonderen Dank für die Unterstützung und Hilfe bei der Durchführung der Untersuchungen aussprechen.

Ebenso möchte ich den ärztlichen und pflegerischen Betreuern des Heimes für Schwerkörperbehinderte Pfennigparade EV in München danken, die es ermöglichten, weitere Untersuchungen durchzuführen.

LEBENS LAUF

Am 22. April 1952 wurde ich als Tochter des Dr. phil. C. Martin Grisar und seiner Ehefrau Dory Grisar, geb. Schmidt, in Santiago de Chile geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Schweizer Schule "Colegio Suizo" in Santiago und anschließend die Deutsche Ursulinschule "Colegio Santa Ursula" in Santiago, wo ich im Dezember 1969 das Abitur ablegte.

Nach der Aufnahmeprüfung an der chilenischen Staatsuniversität "Universidad de Chile" im Januar 1970 studierte ich während eines Semesters Biochemie.

Die Zeit von Juni bis Oktober 1970 verbrachte ich in Toronto/Canada, wo ich ein Krankenpflegepraktikum absolvierte.

Im Wintersemester 1970/71 begann ich in München mit dem Studium der Medizin und schloß dieses dortselbst nach bestandenen Vorphysikum (SS 1971) und Physikum (WS 1972/73) am 16. Juni 1976 mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistentin verpflichtete ich mich an der Universitäts-Kinderklinik in München, an der Chirurgischen Klinik Prof. Dr. W. Hart in München und an der Inneren Abteilung des St. Franziskushospitals in Flensburg.

